N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 4188

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Claude NORMANT-CHEFNAY

1re Thèse : RECHERCHES DANS LES SÉRIES DE L'ISOBENZOPYRANNE ET DE L'HOMOISOCHROMANNE.

Soutenue le 19 Mars 1970 devant la Commission d'Examen

MM. H. NORMANT *Président*

J. E. DUBOIS
P. MAITTE
W. CHODKIEWICZ
Examinateurs

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 4188

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Claude NORMANT-CHEFNAY

1re Thèse : RECHERCHES DANS LES SÉRIES DE L'ISOBENZOPYRANNE ET DE L'HOMOISOCHROMANNE.

Soutenue le 19 Mars 1970 devant la Commission d'Examen

MM. H. NORMANT *Président*

J. E. DUBOIS
P. MAITTE
W. CHODKIEWICZ
Examinateurs

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 4183

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Claude NORMANT-CHEFNAY

1re Thèse : RECHERCHES DANS LES SÉRIES DE L'ISOBENZOPYRANNE
ET DE L'HOMOISOCHROMANNE.

Soutenue le 19 Mars 1979 devant la Commission d'Examen

MM. H. NORMANT — Président

J. E. DUBOIS
P. MAITTE
W. CHODKIEWICZ — Examinateurs

A MES PARENTS,

A MON MARI,

A Monsieur le Professeur MAITTE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1971 n° 4 p. 1351

N° 228. — Recherches dans la série de l'homoisochromanne.

I. — Synthèse d'isochromanones-4,

par Claude NORMANT-CHEFNAY (*).

(Laboratoire de chimie XIV, Faculté des Sciences de Paris, 9, quai Saint-Bernard, Bâtiment F, Paris, 5e.)

(*Manuscrit reçu le* 22.9.70.)

L'homoisochromanne et les alcoyl-3 homoisochromannes sont préparés par cyclisation des dérivés monosubstitués du benzène $C_6H_5(CH_2)_2CH(R) — OCH_2Cl$ en milieu dichloroéthane. L'accès aux homologues en — 1 et aux dérivés fonctionnels est étudié. La cyclisation d'oxydes benzyliques *o*-substitués permet la synthèse de carbéthoxy-3 isochromanones-4 et d'acétoxy-4 isochromènes, ouvrant la voie aux isochromanones-4.

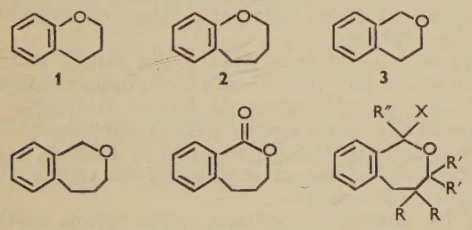
La structure des produits obtenus est étudiée par spectrographie RMN.

Introduction.

Les séries du chromanne **1** et de l'homochromanne **2** ont été largement étudiées (1, 2) ces dernières années.

Par contre, les isochromannes **3** n'ont pas fait l'objet d'études systématiques et encore moins leurs homologues supérieurs. Nous nous sommes plus particulièrement attachés à la synthèse et à la réactivité de ces derniers composés.

Dans la série de l'homoisochromanne, les seuls composés signalés à notre connaissance dans la littérature sont l'homoisochromanne lui-même **4** (3), la lactone **5** (3) et les dérivés substitués en position 1 du type **6** (4) :



X = — CN
— CO_2H
— CO_2R
— $CONH_2$

Pour accéder aux dérivés fonctionnels de l'homoisochromanne, nous avons envisagé de créer l'hétérocycle oxygéné :

— soit par carbocyclisation de benzènes monosubstitués : ces essais n'ont pas conduit aux résultats attendus;

— soit par hétérocyclisation à partir de dérivés disubstitués du benzène. Ce procédé a permis d'isoler l'homoisochromanone-5;

— soit par carbocyclisation au départ d'oxydes benzyliques *o*-substitués : cette dernière méthode permet l'accès aux isochromanones-4.

I. — Étude de l'homoisochromanne, essais de création de l'hétérocycle oxygéné par carbocyclisation de benzènes monosubstitués.

1° *Synthèse et réactivité de l'homoisochromanne.*

Parmi les méthodes simples de synthèse de l'homoisochromanne, on peut envisager *a priori* la cyclisation de type électrophile du benzyloxy-1 chloro-3 propane ou celle du chlorométhoxy-1 phényl-3 propane.

Le premier de ces composés, accessible à partir du chloro-1 bromo-3 propane, n'a pu être cyclisé; en présence d'acide de Lewis, il y a rupture de la molécule au niveau du pont éther-oxyde et formation de résines.

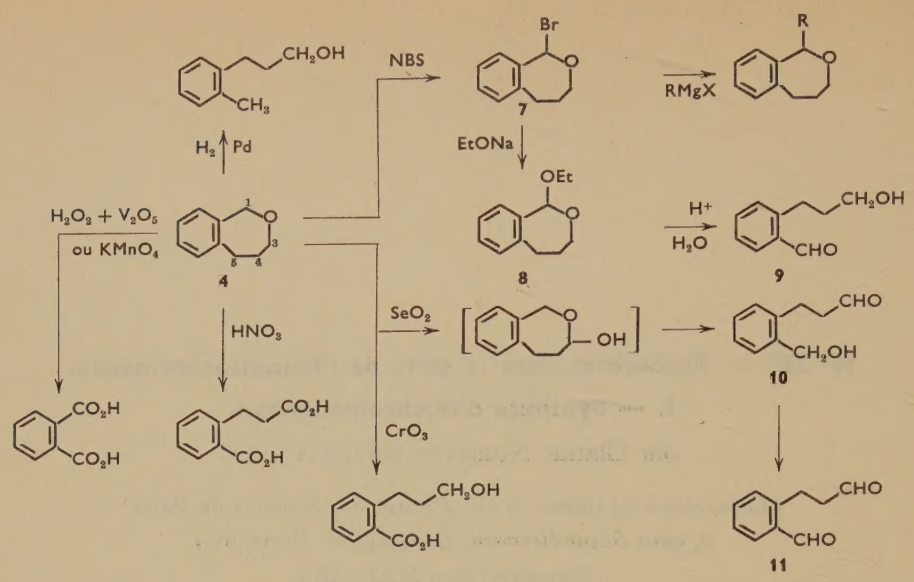
Par cyclisation, au moyen du chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone du chlorométhoxy-1 phényl-3 propane, A. RIECHE et H. GROSS (3) ont obtenu l'homoisochromanne avec un rendement de 67,5 % mais cette méthode présente l'inconvénient de nécessiter de grosses quantités de solvant. Nous avons observé qu'en utilisant, au lieu de CS_2, le dichloroéthane, le rendement est porté à 85 %, sans qu'il soit nécessaire d'opérer à grande dilution dans ce solvant.

Cette réaction peut être généralisée au cas des éthers chlorométhyliques de structure :

$$C_6H_5 — (CH_2)_2 — CH(R) — OCH_2Cl$$

conduisant aux alkyl-3 homoisochromannes. Le rendement est toutefois moins bon : on note 55 % pour $R = CH_3$ (3) et 40 % pour $R = C_2H_5$. Le phényl-3 homoisochromanne n'a pu être obtenu : le diphényl-1,3 chlorométhoxy-1 propane se résinifie totalement dans les conditions précédentes de cyclisation.

(*) Ce mémoire constitue une partie de la Thèse de Doctorat d'État de l'auteur, soutenue le 19 mars 1970 à la Faculté des Sciences de Paris.



Par cyclisation des éthers du type :

$$C_6H_5(CH_2)_3 — O — CHCl — R,$$

nous pensions obtenir les alkyl ou phényl-1 homoisochromannes : ces éthers se sont montrés peu accessibles ou peu réactifs.

Nous avons étudié dans une note précédente (5) la réactivité de l'homoisochromanne. Les polarités induites par le noyau benzénique et le pont oxygène laissent prévoir une plus grande réactivité de la position 1 comme dans le cas de l'isochromanne (6, 7). C'est ce que nous avons observé en règle générale. Toutefois, la réactivité de l'homoisochromanne en — 1 est moindre par rapport à celle de l'isochromanne.

Dans toutes ces réactions, le comportement de l'homoisochromanne et celui de son homologue inférieur se différencient très nettement.

Par hydrogénation sous pression en présence de Ni Raney, l'hydrogénolyse de **4** est complète. En série inférieure, hydrogénation du noyau et hydrogénolyse sont compétitives.

Le bromure **7** a été décrit récemment par H. Böhme et V. Hitzel (4) qui l'obtiennent par action du brome sur l'homoisochromanne, sous irridiation ultraviolette; avec la diéthylamine, il conduit au diéthylamino-1 homoisochromanne; opposé aux magnésiens, il permet l'accès aux alkyl-1 homoisochromannes.

Notons que les spectres RMN des alkyl-1 homoisochromannes, décrits dans la partie expérimentale, sont très complexes. Le multiplet centré à 3,8 ppm attribuable aux protons en-3, observé dans le méthyl-1 comme dans l'éthyl-1 homoisochromanne, peut être dû à la non équivalence magnétique des deux protons en-3 reliés à un carbone asymétrique par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène (8).

L'éthoxy-1 homoisochromanne **8** est très rapidement ouvert en *o*-(hydroxy-3′ propyl)benzaldéhyde **9** isomère de **10** alors que l'éthoxy-1 isochromanne, par hydrolyse acide, conduit à l'oxyde de diisochromannyle (7), ce qui confirme la grande stabilité du cycle à six chaînons; la réaction est d'ailleurs réversible. Cette différence de comportement est à relier à la taille du cycle : les hémiacétals cycliques à six chaînons sont stables et comparables aux formes pyrannose des sucres tandis qu'un hémiacétal cyclique à 7 chaînons a tendance à s'ouvrir. Dans les réactions d'oxydation, l'homoisochromanne se différencie encore de son homologue inférieur : quel que soit l'oxydant, l'hétérocycle est ouvert.

Remarquons que l'anhydride sélénieux attaque préférentiellement mais très difficilement en position -3 : en milieu xylénique bouillant, on isole l'(*o*-hydroxyméthyl) phényl-3 propanal **10** ou l'(*o*-formyl) phényl-3 propanal **11** si l'on prolonge la durée de la réaction.

Ces divers résultats montrent la grande sensibilité de l'homoisochromanne aux réactions d'ouverture de l'hétérocycle.

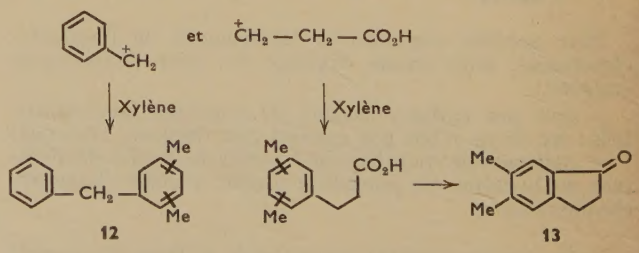
2° *Essais de carbocyclisation.*

Pour accéder aux dérivés fonctionnels de l'homoisochromanne, nous avons envisagé en premier lieu des réactions du type Friedel et Crafts.

Il aurait été intéressant de pouvoir appliquer la méthode de préparation de l'homoisochromanne (3) à des éthers chlorométhyliques possédant un groupe fonctionnel; mais dans les conditions habituelles de formation d'un éther chlorométhylique, le benzoyl éthanol fournit uniquement la β-chloropropiophénone; le phényl-1 éthoxy-1 propanol-3 conduit bien, à côté du chlorure de cinnamyle, au composé attendu, mais cet éther chlorométhylique n'a pu être cyclisé.

Malgré la fragilité bien connue des éthers benzyliques en milieu acide, une voie d'accès à l'homoisochromanone-5 pouvait être la cyclisation de l'acide benzyloxy-3 propionique au moyen de l'acide polyphosphorique au reflux du xylène. Cette méthode permet la cyclisation des acides β-phénoxypropionique et α-phénoxy-butyrique (9) avec d'excellents rendements.

Dans les mêmes conditions, nous avons obtenu un mélange de phényl xylyl méthanes **12** et la diméthyl-5,6 indanone **13** qui proviennent de l'action sur le xylène, des deux carbocations formés en milieu acide :



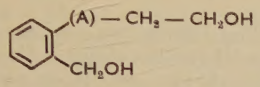
L'indanone est identique à celle obtenue par H. Sliwa (10). Nous avons noté comme lui une absence de couplage

en RMN, entre les protons aromatiques, ce qui permet de conclure que ces protons sont en position *para* l'un par rapport à l'autre.

La structure d'indanone est confirmée par la réduction à l'alumino-hydrure de lithium qui conduit au diméthyl-5,6 indanol-1, lui-même aisément déshydraté en l'indène correspondant.

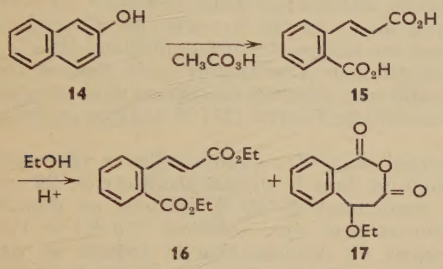
II. — Essais d'hétérocyclisation.

Devant l'échec des réactions de Friedel et Crafts, nous avons envisagé une réaction d'hétérocyclisation à partir de glycols du type :



Par oxydation du β-naphtol **14** au moyen de l'acide peracétique (11), il est possible d'obtenir avec un rendement de 70 %, l'acide *o*-carboxy cinnamique **15**.

La réduction du diester **16** correspondant devait conduire au glycol **18** :



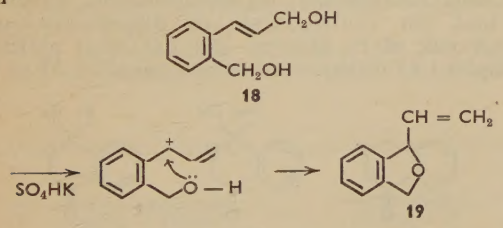
Nous avons constaté que lors de l'estérification en milieu acide de l'acide *o*-carboxycinnamique, outre le diester, il se formait une quantité sensiblement équivalente de l'anhydride éthoxylé **17** (47 %) aisément séparable du diester (42 %).

L'analogue méthoxylé de **17** se forme en moins grande quantité (18 %) lorsque l'on traite le diacide par le méthanol.

La réduction de **16** par l'alumino-hydrure de lithium conduit bien au glycol **18**; le fait que ce glycol soit *trans* ne devrait pas être un obstacle pour une cyclisation; on sait que l'acide *o*-hydroxycinnamique est aisément cyclisé en coumarine (12).

Chauffé à reflux du benzène en présence d'hydrogénosulfate de potassium, **18** conduit non pas à l'homoisochromène attendu, mais au vinyl phtalanne **19**.

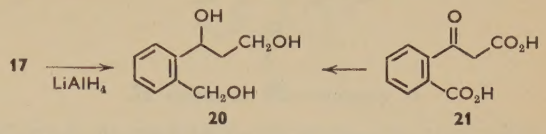
La cyclisation s'accompagne donc d'une transposition allylique.



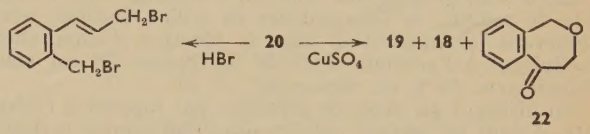
La structure de **19** est confirmée par son spectre de RMN, décrit dans la partie expérimentale.

Par réduction à l'alumino-hydrure de lithium, l'anhydride-éther **17** conduit au triol **20** qui a été caractérisé par la formation de triacétate par acétylation pyridinique et identifié au produit de réduction du diester de l'acide (*o*-carboxy)-benzoylacétique **21**. Ce dernier est obtenu par réaction de l'anhydride acétique sur l'anhydride phtalique selon Perkin (13, 14).

La réduction de **17** s'accompagne donc de l'hydrogénolyse de la fonction éther, faisant ainsi apparaître une fonction alcool en position benzylique.



Nous avons essayé la cyclisation de **20** par l'acide bromhydrique à 48 % : nous obtenons uniquement le bromure d'(*o*-bromométhyl) cinnamyle; chauffé en présence de sulfate de cuivre anhydre, **20** conduit à un mélange de **19**, de glycol **18** et d'homoisochromanone-5 **22**.



Par distillation du mélange brut, on peut assez facilement séparer de **18**, le mélange de **19** et de **22**. **22** se sépare après séjour au réfrigérateur et n'a pu être isolé qu'avec un mauvais rendement. **19** est séparé par distillation.

L'utilité du sulfate de cuivre a déjà été reconnue dans les réactions de déshydratation et cyclodéshydratation (15). Nous opérons à 180°, température supérieure à celle de la déshydratation de $CuSO_4$, 5 H_2O, ce qui met en évidence le rôle de l'ion cuivrique.

Dans cette réaction, il y a compétition entre les deux cyclodéshydratations possibles :

— celle conduisant au cycle pentagonal : **19** provient vraisemblablement comme précédemment du glycol **18**. Cette cyclisation est nettement favorisée en raison de la mobilité du groupement — OH en position benzylique;

— celle conduisant au cycle heptagonal; l'homoisochromanone-5 peut résulter de deux processus, ou bien cyclisation du triol **20**, suivie d'oxydation, ou bien oxydation de **20** suivie de cyclisation. C'est une réaction d'oxydo-réduction : il y a formation de cuivre métallique.

L'homoisochromanone-5 a été caractérisée par son spectre de RMN ($CDCl_3$), très simple, décrit ci-dessous :

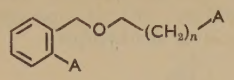
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
3,05	2	triplet	H_4	$J_{3-4} = 7$
4,45	2	triplet	H_3	$J_{3-4} = 7$
5,12	2	singulet	H_1	
7,40	4	singulet	protons ar.	

Nous avions trop peu de produit pour faire une étude plus complète de l'homoisochromanone-5.

III. — Réactions de carbocyclisation à partir d'oxydes benzyliques ō-substitués. Synthèse d'isochromanones-4.

Nous nous sommes adressés à des composés aromatiques disubstitués **22** en vue de cyclisations du type Thorpe-Ziegler (A = CN; $n = 2$), Dieckmann (A = COOR;

$n = 1, 2$) ou Perkin (A = COOH; $n = 1, 2$) ou en vue de condensation acyloïne (A = COOR; $n = 1$) :



22

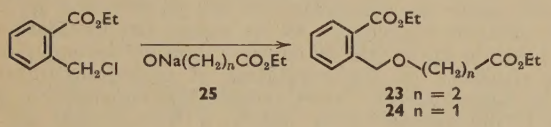
1° *Synthèse des composés* **22**.

L'accès aux dinitriles s'est révélé très difficile, ce qui nous a fait abandonner la réaction de Thorpe-Ziegler.

Les diesters **23** et **24** ont été préparés par condensation de l'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle (16, 17) sur le dérivé sodé du β-hydroxypropionate d'éthyle **25**, $n = 2$, ou du glycolate d'éthyle **25**, $n = 1$.

25, $n = 2$, préparé par réaction d'échange avec l'éthylate de sodium, se fait mal car en milieu basique, nous observons la compétition avec la réaction d'élimination conduisant à l'acrylate d'éthyle. Le diester **23** est ainsi obtenu avec 35 % de rendement.

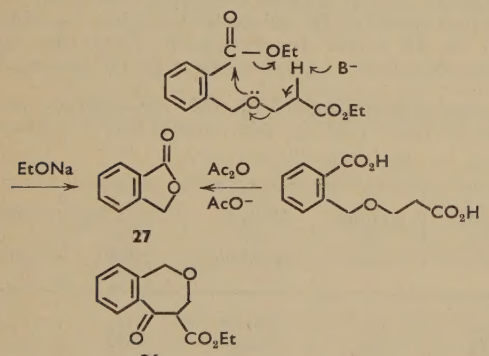
En utilisant un excès de glycolate par rapport à l'éthylate et dans un solvant polaire aprotique comme le diméthyl sulfoxyde, nous avons pu obtenir **24** avec un rendement de 65 %.



25 — 23 n = 2, 24 n = 1

2° *Réactivité des composés* **22**.

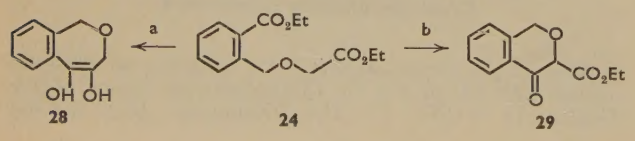
Les réactions de cyclisation effectuées à partir du diester **23** dans différentes conditions (éthylate de sodium ou sodium en milieu xylénique) n'ont permis d'isoler qu'une infime quantité de carbéthoxy-4 homoisochromanone-5 **26** à côté de phtalide **27** :



27 26

Là encore, nous avons une réaction de β-élimination. Il en est de même si l'on traite le diacide correspondant à **23** par un mélange anhydride acétique-acétate de potassium. La saponification de **23** doit être réalisée en milieu aqueux : en milieu alcoolique, on aboutit à **27**.

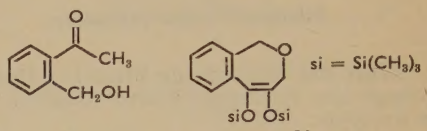
A partir du diester **24**, homologue inférieur, nous pouvions envisager deux types de cyclisation, la cyclisation acyloïne (voie *a*) conduisant à l'homoisochromanolone **28** et la cyclisation de Dieckmann (voie *b*) conduisant à la carbéthoxy-3 isochromanone-4 **29** :



28 24 29

Nous n'avons jamais pu isoler **28**, en opérant avec le sodium dans l'ammoniac ou en milieu toluénique ou xylénique; il se forme toujours le produit **29** résultant de la réaction de Dieckmann.

En opérant dans l'ammoniac, nous isolons à côté de **28** de l'*o*-hydroxyméthyl acétophénone **30** (15 %) qui peut résulter de l'hydrogénolyse de **29** dans le milieu réactionnel; lors de l'extraction, le composé ainsi formé est hydrolysé et décarboxylé, peut-être via l'amide.



30 31

Par contre, si l'on effectue la condensation acyloïne en présence de triméthylchlorosilane, d'après la méthode proposée par Schräpler et Rühlmann (18), il est possible d'obtenir en petite quantité le diéther silicique de l'acyloïne **31**. Le triméthylchlorosilane, en piégeant tout anion HO^- ou RO^- évite la cyclisation de Dieckmann.

Toutefois, cet éther silicique est souillé du diester de départ **24** et il est nécessaire de traiter le mélange obtenu par la soude hydro-alcoolique. Dans ces conditions, nous avons obtenu une résinification complète. D'autres essais d'obtention de l'acyloïne à partir de **31** sont en cours, notamment au moyen des organolithiens (19).

La cyclisation de Dieckmann a été réalisée dans différentes conditions : éthylate de sodium avec ou sans adjonction de diméthylsulfoxyde (20) et sodium en milieu toluénique.

En opérant selon Zupancic et Trpin (21) avec l'éthylate de sodium dans le diméthylsulfoxyde, **29** est obtenu avec un rendement de 50 % environ au départ de **24**. Ce rendement peut être amélioré (60 %) si l'on utilise comme agent de condensation le sodium en gros excès dans le toluène : la formation de résines est inévitable.

Dans le troisième paragraphe, nous étudions le passage de **29** à l'isochromanone-4 **32**. **32** permet l'accès aux isochromènes qui feront l'objet d'une étude particulière dans le mémoire suivant.

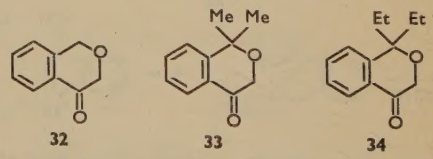
3° *Synthèse de l'isochromanone-4.*

Les isochromanones-4 sont des composés peu connus.

J. Colonge et coll. avaient essayé de préparer **32** par chlorométhylation de l'alcool phénacylique et montré que le composé isolé était en fait la dicétone $C_6H_5COCOCH_3$ (22, 23).

D'autres essais de cyclisation ont échoué aussi : action de l'acide polyphosphorique ou de $AlCl_3$ sur l'acide benzyloxyacétique, ou son chlorure (20).

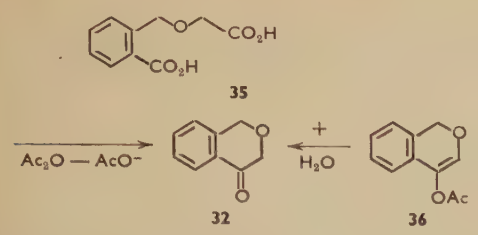
D'autre part, l'oxydation directe d'un isochromanne en isochromanone-4 n'est possible que si le carbone-1 porte deux substituants; les isochromannes monosubstitués sont par contre clivés en dihydroisocoumarine. J. Thibault et P. Maitte (24) ont ainsi préparé les diméthyl-1,1 et diéthyl-1,1 isochromanones-4 **33** et **34** :



32 33 34

Dans une note préliminaire (25), nous avons décrit la cétone **32**, obtenue par réaction de Perkin intramoléculaire à partir de l'acide (*o*-carboxy)-benzyloxyacétique **35**, lui-même préparé, de façon quantitative, par saponification en milieu alcoolique du diester **24**. Soumis aux conditions de la réaction de Perkin, en présence d'un gros

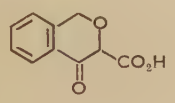
excès d'acétate de potassium et à reflux de l'anhydride acétique, **35** conduit à un mélange de **32** et de son acétate d'énol **36** avec un rendement d'environ 40 %; en série séléniée, M. Renson et P. Pirson ont obtenu des résultats très voisins (26) :



Le passage de **36** à **32** est réalisé par hydrolyse alcaline. Le rendement en **32** à partir de **35** est ainsi de l'ordre de 25 à 30 %; il est commode de traiter par la potasse le mélange brut d'isochromanone et de son acétate d'énol (mélange riche en ce dernier) après une distillation destinée à séparer des résines. Il convient d'opérer sur des quantités de diacide ne dépassant pas 50 g. Au delà, le rendement de la réaction diminue, ce qui limite l'intérêt préparatif de cette méthode de synthèse.

Il est préférable de traiter le cétoester **29** par la potasse alcoolique. La saponification est accompagnée de la décarboxylation spontanée et **32** est obtenue pure par extraction à l'éther de la solution basique aqueuse avec un rendement d'environ 80 %, soit 50 % au départ de **24**.

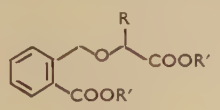
Le cétoacide intermédiaire **37** peut être isolé avec un très faible rendement.



37

Généralisation.

Nous avons essayé de généraliser les réactions de Dieckmann et de Perkin à des esters **38** ou des acides **39** :



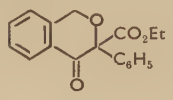
38 R' = Et
39 R' = H

a) Réaction de Dieckmann.

Deux cas ont été étudiés, R = CH_3 et R = C_6H_5. L'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle est condensé sur le dérivé sodé du lactate d'éthyle (R = CH_3) ou sur celui du mandélate d'éthyle (R = C_6H_5).

Dans les deux cas, le rendement en diester est nettement diminué car l'alcoolate secondaire se fait mal par échange avec l'éthylate de sodium.

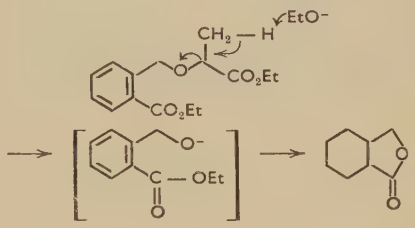
Lors de la préparation du diester **38**, R = C_6H_5, on note déjà la formation d'un peu de phényl-3 carbéthoxy-3 isochromanone-4 **40** : il reste suffisamment d'ions EtO^- pour provoquer la cyclisation à ce stade de la préparation; il se forme en même temps de l'*o*-éthoxyméthyl benzoate d'éthyle, par réaction de EtO^- sur le chlorométhyl benzoate d'éthyle :



40

Quant à la cyclisation elle-même, son application est plus délicate et il se forme davantage de résines.

Dans le cas de **38** (R = CH_3), nous avons observé la formation importante d'acrylate d'éthyle et de phtalide. Ceci peut s'expliquer par une attaque de l'ion EtO^- sur le groupe méthyle avec formation d'un anion benzylate :



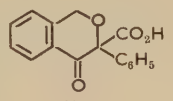
Dans le cas de **38** (R = C_6H_5), le cétoester ne se forme qu'avec un rendement de l'ordre de 10 %, vraisemblablement en raison de la difficulté de formation d'un carbanion en α du phényle.

b) Réaction de Perkin.

Le milieu anhydride acétique - acétate de potassium est ici moins basique et la formation de phtalide est diminuée.

Dans le cas de **39** (R = CH_3), nous récupérons à côté d'une faible quantité de produit cyclisé environ 20 % du diacide de départ : l'effet donneur du méthyle ne favorise pas la formation d'un carbanion en α du groupe carboxyle.

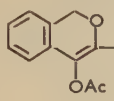
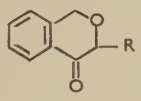
Dans le cas de **39** (R = C_6H_5), l'effet donneur moins important du radical phényle permet une cyclisation plus facile. A côté du mélange d'isochromanone et d'acétoxy-4 phényl-3 isochromène, on isole 15 à 20 % de phényl-3 carboxy-3 isochromanone-4 **41** :



41

En conclusion, la réaction de Perkin permet une meilleure obtention des isochromanones substituées en position -3 : le milieu fortement basique d'une réaction de Dieckmann conduit à une formation importante de résines.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus par réaction de Perkin.

Formation du diester avec R — CHONa — COOEt	Saponification en diacide **37**			Produits secondaires
R = H 65 %	90	30-40	60	
R = CH_3 45 %	95	10	55	phtalide (15 % de **39**) céto-acide 15-20 % de **39**
R = C_6H_5 35 %	70	30	60	

Nous indiquons les rendements des étapes successivement réalisées, à partir de l'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle :

Les différentes isochromanones que nous avons préparées et les produits annexes ont été étudiés en RMN et les spectres sont en accord avec les structures proposées.

Nous donnons dans le tableau suivant les caractéristiques des spectres RMN.

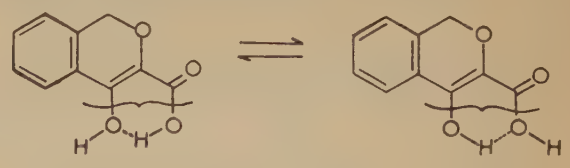
Remarques sur quelques composés de ce tableau :

a) Isochromanone-4.

L'attribution des pics a pu être faite par comparaison avec le spectre de la diéthyl-1,1 isochromanone-4, dont le proton en -3 donne un signal à 4,30 ppm (24).

c) Carboxy-3 isochromanone-4.

L'existence d'un pic unique à 5,80 ppm correspondant à deux protons montre que le cétoacide **37** existe sous forme énolique, stabilisée par chélation et que l'échange des protons est rapide. Cette stabilisation est renforcée par un système conjugué commun aux deux formes. L'étude du spectre IR confirme cette hypothèse. Nous observons une seule bande $\nu_{C=O}$ à 1 700 cm^{-1} :

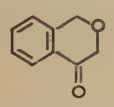
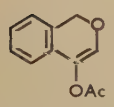
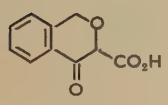
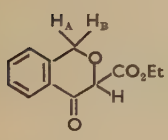
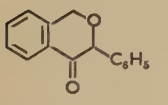
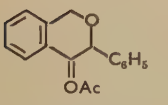
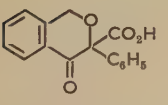
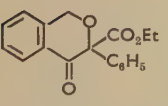
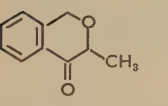


d) Carbéthoxy-3 isochromanone-4.

Les protons en -1 forment un spectre AB ; la non équivalence magnétique de ces protons peut être due au fait qu'ils sont reliés à un carbone asymétrique par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène (8) ; il y aurait ici empêchement de l'énolisation.

Les déplacements chimiques δ_A et δ_B des 2 protons ont été calculés pour une solution à 10 % dans CCl_4 à une température de 37 °C.

Spestres de RMN des isochromanones-4, acétoxy-4 isochromènes, carboxy-3 et carbéthoxy-3 isochromanones-4 (*).

Composé	Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage en cps
	4,27 4,78 7,2-7,75 8,0-8,2	2 2 3 1	singulet singulet massif singulet	H en -3 H en -1 protons aromat.	
	2,25 5,07 6,70 6,85-7,40	3 2 1 4	singulet singulet singulet massif	CH_3 de l'acétyle CH_2 en -1 H en -3 protons aromat.	
	4,32 5,80 6,7-7,5	2 2 4	singulet singulet massif	H en -1 H de OH (énol et acide) protons aromat.	
	1,23 4,22 4,78 4,78 5,18	3 2 1 1 1	triplet quadruplet singulet 4 raies système AB	$OCH_2 — CH_3$ $OCH_2 — CH_3$ H en -3 protons en -1	7 7 $J_{AB} = 15$
	4,90 5,22 7,35 7,1 à 7,55 8,0 à 8,1	2 1 5 3 1	singulet singulet singulet massif massif	protons en -1 proton en -3 phényle en -3 protons en -5, 7, 8 proton en -5	
	2,10 5,12 7,0-7,90	3 2 9	singulet singulet 3 pics complexes	CH_3 de l'acétyle protons en -1 protons aromat.	
	3,65 4,0 Position variable 7,30-8,20	1 1 1 9	4 raies, système AB Pic aplati massif	protons en -1 H de — COOH protons aromat.	$J_{AB} = 16$
	1,00 4,05 3,50 3,90 7,20 à 8,20	3 2 2 9	triplet quadruplet 4 pics système AB massif	$CH_3 — CH_2 — O$ $CH_3 — CH_2 — O$ protons en -1 protons aromat.	7 7 15
	1,35 4,1 4,8 7,4	3 1 2 4	doublet quadruplet singulet massif	H du CH_3 H en 3 protons en -1 protons aromat.	7 7

(*) Solvants utilisés : a, b, d, e, f, i : tétrachlorure de carbone c et g : acétone d_6 ; h : deutériochloroforme.

e) *Phényl-3 isochromanone-4.*

L'existence d'un pic unique à 5,22 ppm correspondant à un proton, permet de conclure à une énolisation nulle ou très faible en milieu chloroforme.

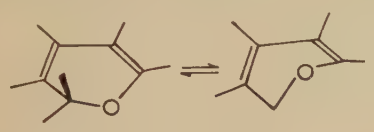
g) et *h*).

Dans la phényl-3 carbéthoxy-3 isochromanone-4 et le cétoester correspondant, les protons en -1 forment encore un système AB, le couplage *gem* étant de 16 Hz.

Le spectre IR présente ici deux bandes d'absorption $\nu_{C=O}$ à 1 680 cm^{-1} qui peut être attribuée à l'acide dimère et 1 740 cm^{-1} qui provient de l'acide monomère existant sous une forme chélatée.

Cette étude RMN montre que dans les composés *a*, *b*, *c*, *e*, *f*, *i*, les deux protons portés par le carbone-1 sont magnétiquement équivalents, ce qui permet de conclure à une structure souple.

Dans ces composés, qui sont soit des cétones énolisables, soit des esters d'énols, on trouve un enchaînement de quatre carbones sp_2 ou aromatiques qui doivent former un système presque plan et le « flip-flap » du CH_2 en -1 de part et d'autre du plan défini par le noyau aromatique, est aisé.



Par contre, dans tous les composés où le carbone en -3 est asymétrique, nous constatons un couplage *gem* pour les protons en -1.

L'examen des modèles moléculaires de Dreiding montre que dans les composés *d*, *g* et *h*, il doit y avoir une conformation préférentielle de la molécule due à une répulsion d'ordre stérique ou électronique, ce qui implique une structure bloquée.

Il est toutefois difficile de dire si cette non équivalence magnétique dans le composé (*d*) est due à la présence du carbone asymétrique ou à la rigidité de la molécule.

Nous complétons actuellement ce travail par l'étude des effets de solvant et de température, ce qui permettra peut-être de déterminer la conformation des produits obtenus.

Conclusion.

L'homoisochromanne est un composé très fragile; la coupure de cet éther benzylique est souvent observée en milieu acide; cette faible stabilité de l'hétérocycle et sa moindre réactivité par rapport à l'isochromanne permettent difficilement les substitutions qui pourraient introduire une fonction réactive. Toutes les méthodes de cyclisation envisagées n'autorisent pas l'accès de façon préparative aux dérivés fonctionnels de la série; nous avons toutefois pu isoler l'homoisochromanone-5.

Il est nécessaire de partir de la série homologue inférieure.

Par carbocyclisation de dérivés disubstitués du benzène convenablement choisis, nous avons préparé quelques isochromanones-4. L'hydrolyse basique des cétoesters ou des acétates d'énols intermédiaires est une méthode d'accès à ces composés jusqu'alors inconnus.

Le passage aux isochromènes et l'étude d'agrandissements de cycle feront l'objet du mémoire suivant.

Partie expérimentale.

1) *Homoisochromanne* **4**.

Une solution de 41 g de chlorométhoxy-1 phényl-3 propane préparé selon (3) dans 115 cm^3 de dichloroéthane sec est additionnée en 45 mn à une suspension refroidie à 0° de 31 g de chlorure d'aluminium (0,23 mole) dans 225 cm^3 de dichloroéthane. L'agitation est maintenue encore 5 mn après l'addition. Le contenu du ballon est alors versé sur 300 g de glace pilée, la phase organique séparée, la couche aqueuse extraite au dichloroéthane. Les couches organiques réunies sont séchées sur $CaCl_2$. Après départ du solvant et distillation, on obtient 28,5 g de **4**. Rdt=84 %; Eb_5 = 99-100°; n_D^{25} = 1,5445.

Analyse $C_{10}H_{12}O$: Calc. % : C 81,08 H 8,11
Tr. : 81,06 8,24.

Spectre de RMN (CCl_4) :
1,75 multiplet (deux H en 4); 2,95 multiplet (deux H en 5); 3,95 multiplet (deux H en 3); 4,55 singulet (deux H en 1); 7,10 singulet (quatre H aromatiques).

2) *Chlorométhylation des alcools éthyl-1 phényl-3 et diphényl-1,3 propyliques.*

La chlorométhylation de ces alcools a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (3) ainsi que la cyclisation des éthers chlorométhyliques obtenus.

Nous donnons ci-dessous les caractéristiques physiques des produits préparés.

a) *Éthyl-1 phényl-3 chlorométhoxy-1 propane* $C_{12}H_{17}ClO$.

Eb_{3-4} = 112°; n_D^{25} = 1,5085.

b) *Diphényl-1,3 chlorométhoxy-1 propane* $C_{16}H_{17}ClO$.

Spectre de RMN (CCl_4) :
2,20 multiplet (deux H en 3); 2,75 multiplet (deux H en 4); 4,80 triplet (un H en 2); 5,25 quatre raies du type AB avec un couplage J_{AB} = 7;
7,15 massif (quatre H aromatiques); 7,25 massif (cinq H aromatiques).

c) *Éthyl-3 homoisochromanne.*

$Eb_{0,1}$ = 72-73°; n_D^{25} = 1,5255.

Analyse $C_{12}H_{16}O$: Calc. % : C 81,81 H 9,09
Tr. : 82,08 8,99.

Spectre de RMN (CCl_4) :
0,90 triplet (trois H de CH_3, $J_{CH_3-CH_2}$ = 7); 1,55 massif complexe (deux H du CH_2 de CH_2 — CH_3); 2,75 massif complexe (deux H en 5); 3,35 massif complexe (un H en 3); 4,45 singulet (deux H en 1); 6,85 singulet (quatre H aromatiques).

3) *Hydrogénolyse de l'homoisochromanne* **4**.

25 g de **4** en solution dans 75 cm^3 d'alcool sont mis sous pression en présence de Ni Raney à 175°. Après une quinzaine d'heures, on isole par distillation 19,5 g d'*o-tolyl-1 propanol-3*.
Rdt = 78 %; Eb_{10} = 126-128°; n_D^{25} = 1,5270.

Analyse $C_{10}H_{14}O$: Calc. % : C 80,00 H 9,35
Tr. : 80,11 9,60.

Dinitrobenzoate; F = 84-85°.

4) *Accès aux homologues en — 1.*

a) *Bromation de* **4** *en bromo-1 homoisochromanne* **7**.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on introduit 20 g d'homoisochromanne (0,135 mole) dans 100 cm^3 de tétrachlorure de carbone anhydre, 26,5 g de N-bromosuccinimide (excès de 10 %) et une pointe de spatule de peroxyde de benzoyle.

Le mélange est chauffé à reflux du tétrachlorure de carbone. La réaction est assez violente avec dégagement d'acide bromhydrique.

Après départ du solvant sous vide, le produit brut de bromation est utilisé pour les réactions ultérieures.

b) *Diéthylamino-1 homoisochromanne.*

Le bromo-1 homoisochromanne brut est introduit goutte à goutte dans un mélange de 25 g de diéthylamine (excès de 25 %) dans 50 cm^3 de benzène anhydre. Le bromhydrate de diéthylamine précipite immédiatement. On chauffe 1 h à reflux, et reprend

par une solution aqueuse de soude 5 N en excès. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les extraits éthérés sont lavés à l'eau puis séchés sur sulfate de magnésium. Après départ du solvant, on obtient 7,5 g de *diéthylamino-1 homoisochromanne.*

Rdt = 20 %; $Eb_{0,1}$ = 96°; n_D^{25} = 1,5250.

Analyse $C_{14}H_{21}NO$: Calc. % : C 76,71 H 9,59 N 6,39
Tr. : 76,60 9,72 6,51.

Picrate, F = 91° (alcool).

c) Alkyl-1 homoisochromannes.

Le dérivé bromé en solution dans 2 volumes d'éther anhydre est introduit goutte à goutte dans le bromure de méthyl magnésium (0,2 mole) refroidi à 45°. L'addition terminée, on porte 1 h à reflux de l'éther. Après traitement habituel, on obtient à côté de **4** récupéré le *méthyl-1 homoisochromanne.*

Eb_4 = 79-80°; n_D^{25} = 1,5365.

Analyse $C_{11}H_{14}O$: Calc. % : C 81,48 H 8,64
Tr. : 81,82 8,72.

Spectre de RMN (CCl_4) :

1,45 doublet (trois H du CH_3 avec $J_{CH_3-H_1}$ = 6,5); 1,7 massif complexe (deux H en 4); 2,9 multiplet (deux H en 5); 3,9 multiplet (deux H en 3); 4,65 quadruplet (un H en 1 avec $J_{H_1-CH_3}$=6,5); 7,05 multiplet (quatre H aromatiques).

Le méthyl-1 homoisochromanne est obtenu pur par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Rhodorsil à une température de 140°.

Dans les mêmes conditions, avec le bromure d'éthylmagnésium, on obtient l'*éthyl-1 homoisochromanne* $C_{12}H_{16}O$:

Eb_7 = 104-105°; n_D^{25} = 1,5325.

Spectre de RMN (CCl_4) :

1,00 triplet (trois H du CH_3 avec $J_{CH_3-CH_2}$ = 7); 1,75 massif complexe (deux H du CH_2 de CH_2 — CH_3 et deux H en 4); 2,90 massif complexe (deux H en 5); 3,6 à 4,1 massif complexe (deux H en 3); 4,35 triplet (un H en 1); 7,10 singulet (quatre H aromatiques).

d) Action de l'éthylate de sodium sur **7**.

Le produit bromé brut est additionné goutte à goutte à un excès d'éthylate de sodium en solution dans l'éthanol. L'addition terminée, on chauffe à reflux 1 h. Après traitement habituel, on obtient un mélange de **4** récupéré et d'*o*-(hydroxy-3' propyl) benzaldéhyde **9** difficilement séparables.

9 est caractérisé par sa dinitrophénylhydrazone F = 179° (EtOH).

Analyse $C_{16}H_{16}N_4O_5$: Calc. % : C 55,81 H 4,65 N 16,27
Tr. : 55,94 4,70 16,39.

5) *Réactions d'oxydation à partir de* **4**.

a) Au moyen de l'anhydride sélénieux.

On chauffe à reflux pendant 8 h une solution de 0,2 mole de **4** dans 50 cm³ de xylène avec 0,2 mole d'anhydride sélénieux. L'eau formée est recueillie par entraînement azéotropique. Après filtration puis distillation, on obtient en tête une fraction de 2 g d'*(o-hydroxyméthyl) phényl-3 propanal.*

Eb_6 = 70-75°; n_D^{25} = 1,5305.

Analyse $C_{10}H_{12}O_2$: Calc. % : C 73,14 H 7,36
Tr. : 73,39 7,05.

Spectre IR: 1 720 $\nu_{C=O}$ = 3 400 ν_{OH}.
Dinitrophénylhydrazone, F = 190°.

Analyse $C_{16}H_{16}O_5N_4$: Calc. % : C 55,81 H 4,65 N 16,27
Tr. : 55,86 4,73 16,49.

Si l'on chauffe le mélange durant 45 h, on obtient l'*(o-formyl) phényl-3 propanal* **20**.

Eb_4 = 69-72°; n_D^{25} = 1,5350.

Analyse $C_{10}H_{10}O_2$: Calc. % : C 74,07 H 6,17
Tr. : 74,61 6,38.

Spectre IR: 1 685 et 1 720 $\nu_{C=O}$.
Dinitrophénylhydrazone, F = 230°.

Analyse $C_{22}H_{18}O_8N_8$: Calc. % : N 21,36
Tr. : 21,45.

b) Oxydation chromique.

A 0,05 mole d'homoisochromanne, dissous dans 150 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte une solution de 13,5 g d'anhydride chromique, dissous dans 12 cm³ d'eau et 45 cm³ d'acide acétique. La température est maintenue à 30-35°. Après agitation pendant 1 h, le mélange est traité par l'eau et extrait au chloroforme : les extraits chloroformiques sont traités par la soude. Dans la phase organique acidifiée, nous récupérons à côté de résines, 50 % de 4. La phase aqueuse, après acidification et extraction à l'éther, permet d'isoler 0,8 g d'*(o-carboxy phényl)-3 propanol-1.*

Rdt = 10 %; F = 69-70°; $Eb_{0,1}$ = 105°; n_D^{25} = 1,5485.

Analyse $C_{10}H_{12}O_3$: Calc. % : C 66,66 H 6,66
Tr. : 66,95 6,75.

c) Par $H_2O_2 + V_2O_5$.

Le catalyseur est préparé en ajoutant à 10 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes, 1 g d'anhydride vanadique à 10°. La solution jaune rouge obtenue est étendue à 100 cm³ avec de l'acétone pure.

Dans un ballon tricol de 2 l muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on met 350 cm³ d'acétone pure, 25 cm³ de catalyseur et 20 g d'homoisochromanne. H_2O_2 à 110 volumes est additionné par portions de 10 cm³ au reflux de l'acétone jusqu'à ce que la teinte rouge se maintienne. Nous avons opéré pendant 60 h environ.

Après chasse de l'acétone, la phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée, distillée.

On obtient de l'anhydride phtalique (caractérisé par la formation de fluorescéine).

Eb_2 = 126-127°.

Analyse $C_8H_4O_3$: Calc. % : C 64,85 H 2,70
Tr. : 63,68 3,68.

Oxydation nitrique.

A 200 cm³ d'un mélange de 2 volumes de HNO_3 commercial et d'un volume d'eau portée à 60°, dans un ballon tricol de 500 cm³ muni d'un agitateur et d'un régrigérant, on ajoute goutte à goutte 30 g d'homoisochromanne (0,2 mole) : le début de la réaction est marqué par un violent dégagement de vapeurs nitreuses. L'addition terminée on maintient 2 h à 60°. La solution finale est décantée; la phase organique combinée aux extraits éthérés de la phase aqueuse est lavée à la soude 5 N. La phase éthérée contient 5 g d'homoisochromanne qui n'a pas réagi.

La phase aqueuse basique est acidifiée à pH 1 et extraite à l'éther. Les extraits éthérés sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium. Après départ de l'éther, on isole 25 g d'un solide jaune pâteux que l'on recristallise dans l'eau en traitant au noir animal.

On obtient 20 g d'*acide (o-carboxy phényl)-3 propanoïque.*

Rdt = 50 %; F = 162-163°, Litt. (11) : 165-167°.

Analyse $C_{10}H_{10}O_4$: Calc. % : C 61,85 H 5,15
Tr. : 61,56 5,19.

6) *Éther chlorométhylique du phényl-1 éthoxy-1 propanol-3.*

Dans un mélange refroidi à 0° de 40 g (0,22 mole) de phényl-1 éthoxy-1 propanol-3 et de 7,4 g de trioxyméthylène, on fait arriver un rapide courant d'acide chlorhydrique gazeux durant 2 h environ. Après décantation, on sèche sur chlorure de calcium et distille.

On obtient 6 g d'*ω-chloro-propényl benzène.*

Eb_{3-4} = 85-86°; n_D^{25} = 1,5780.

Analyse C_9H_9Cl : Calc. % : C 70,81 H 5,90 Cl 23,21
Tr. : 70,60 5,73 23,03.

11 g de *phényl-1 éthoxy-1 chlorométhoxy-3 propane* $C_{12}H_{17}O_2Cl$.

$Eb_{0,5}$ = 98-100°; n_D^{25} = 1,5150.

Analyse $C_{12}H_{17}ClO_2$: Calc. % : C 63,01 H 7,43 Cl 15,53
Tr. : 63,19 7,52 16,03.

7) *Essai de cyclisation de l'acide benzyloxy-3 propionique.*

a) Préparation de l'acide benzyloxy-3 propionique.

Le benzyloxy-3 propionitrile, préparé par cyanoéthylation de l'alcool benzylique est transformé en l'ester correspondant par le mélange éthanol-acide chlorhydrique (27).

Le benzyloxy-3 propionate d'éthyle obtenu conduit après saponification alcoolique à l'*acide benzyloxy-3 propionique.*
$Eb_{0,4}$ = 162; F = 30°.

Analyse $C_{11}H_{14}O_3$: Calc. % : C 68,04 H 5,66
Tr. : 68,57 5,71.

b) Cyclisation de cet acide.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant, et d'une ampoule à brome, on introduit 800 cm³ de xylène sec, 250 g d'anhydride phosphorique et 160 g d'acide phosphorique à 85 %; on porte à 95° sous agitation pendant 2 h, puis on ajoute en 1 h 30, une solution de 40 g (0,2 mole) d'acide benzyloxy-3 propionique dans 400 cm³ de xylène en maintenant la température à 100-105°. On agite encore 1 h à cette température. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur 300 g de glace, la couche xylénique séparée, la couche aqueuse extraite à l'éther. Les couches organiques sont séchées sur Na_2SO_4.
Après départ du solvant, on obtient par distillation : 8,5 g de *diméthyl-5,6 indanone-1* **13**.
Eb_1 = 108-109°; F = 77° (éther de pétrole).

Analyse $C_{11}H_{12}O$: Calc. % : C 82,46 H 7,55
Tr. : 82,15 7,77.

Dinitrophénylhydrazone, F = 280°.
Spectre IR:
3 050 νC — H aromatique; 1 695 νC = O conjugué; 1 600, 1 500, νC = C aromatique; 860 δC — H aromatique.
Spectre RMN (CCl_4) :
2,22 singulet (trois H de CH_3); 2,48 multiplet (cinq H—CH_3+ CH_2 en 3); 2,90 multiplet (deux H en 2); 6,80 singulet (un H en 4); 6,95 singulet (un H en 7).
23,5 g de phényl xylyl méthane **12** (mélange d'isomères).
Eb_1 = 115-116°; n_D^{25} = 1,5675.

Analyse $C_{15}H_{16}$: Calc. % : C 91,83 H 8,16
Tr. : 91,69 7,96.

Spectre IR:
3 050 ν_{C-H} aromatique; 1 605, 1 500 $\nu_{C=C}$ aromatique; 860 δ_{C-H} aromatique. La chromatographie en phase vapeur montre qu'il s'agit d'un mélange de 3 isomères difficilement séparables.
Spectre RMN (CCl_4) :
Le spectre RMN confirme la présence des trois isomères.
Trois singulets à 2,10 2,15 et 2,22 ppm correspondant aux CH_3 des différents isomères; 3,85 singulet (un H du CH_2); 6,85 à 7,05 massif complexe (huit protons aromatiques).

8) *Diméthyl-5,6 indanol-1.*

La réduction de **13** au moyen de l'aluminohydrure dans le tétrahydrofuranne, conduit au *diméthyl-5,6 indanol-1.*
Rdt = 80°; F = 95,5-96°.

Analyse $C_{11}H_{14}O$: Calc. % : C 81,48 H 8,64
Tr. : 81,32 8,32.

9) *Diméthyl-5,6 indène.*

Par réduction de Meerwein-Ponndorf et traitement habituel, 4 g de diméthyl-5,6 indanone-1 fournissent 2,2 g de *diméthyl-5,6 indène.*
Rdt = 60 %; Eb_3 = 130°; n_D^{25} = 1,5580.

Analyse $C_{11}H_{12}$: Calc. % : C 89,05 H 8,38
Tr. : 89,29 8,48.

10) *o-Carbéthoxy cinnamate d'éthyle* **16** *et* **17**.

L'acide *o*-carboxycinnamique est préparé selon (11) par oxydation du β-naphtol au moyen de l'acide peracétique.
L'estérification de 34 g de cet acide (0,17 mole) par l'éthanol en présence d'acide sulfurique, conduit après traitement habituel au mélange d'un solide et d'un liquide.
Le solide (18 g) est : l'anhydride de l'acide (*o*-carboxy) phényl-3 éthoxy-3 propionique **17**.
Rdt = 47 %; F = 72-73° (éther).

Analyse $C_{12}H_{12}O_4$: Calc. % : C 65,44 H 5,49
Tr. : 65,87 5,69.

Spectre IR:
1 730, 1 770 $\nu_{C=O}$; 1 290, 1 175 ν_{C-O}.
Spectre RMN ($CDCl_3$) :
1,25 triplet (trois H du CH_3, $J_{CH_3-CH_2}$ = 7); 3,00 doublet (deux H en 4 avec J_{4-5} = 6,5); 4,15 quadruplet (deux H du CH_2, $J_{CH_2-CH_3}$ = 7); 5,90 triplet (un H en 5 J_{5-4} = 6,5); 7,6 à 7,8 massif complexe (4 H aromatiques). Le liquide (18 g) est l'*o-carbéthoxycinnamate d'éthyle* **16**.
Rdt = 42 %; $Eb_{0,5}$ = 142-144°; n_D^{25} = 1,5375.

Analyse $C_{14}H_{16}O_4$: Calc. % : C 67,73 H 6,50
Tr.i : 67,76 6,44.

Spectre IR:
1 750-1 705 $\nu_{C=O}$; 1 650 $\nu_{C=C}$.
Spectre RMN (CCl_4) :
Deux triplets à 1,30 et 1,38 ppm correspondant aux protons des deux CH_3 avec un couplage $J_{CH_3-CH_2}$ = 7; deux quadruplets à 4,22 et 4,32 correspondant aux protons des deux CH_2 avec $J_{CH_2-CH_3}$ = 7; 6, 15 doublet (un H en α du CO_2Et avec $J_{CH=CH}$ = 15); 7,5 massif complexe (quatre protons aromatiques); 8,40 doublet (un H en α du noyau aromatique avec $J_{CH=CH}$ = 15).

Remarque: la forte constante de couplage entre les protons éthyléniques indique que ceux-ci sont en position *trans* l'un par rapport à l'autre.
En milieu méthanol, nous obtenons à partir de 30 g de **15**. — 7 g d'anhydride méthoxylé (homologue de **17**).
Rdt = 18 %; F = 65°.

Analyse $C_{11}H_{10}O_4$: Calc. % : C 64,07 H 4,89
Tr. : 64,19 5,10.

— 24 g d'*o-carbéthoxy cinnamate de méthyle.*
Rdt = 70 %; $Eb_{0,1}$ = 127-130°; n_D^{25} = 1,5582.

Analyse $C_{12}H_{12}O_4$: Calc. % : C 65,45 H 5,45
Tr. : 65,23 5,34.

11) *Essai de cyclisation de l'alcool (o-hydroxyméthyl) cinnamique* **18**.

18 est obtenu par réduction à 0° de **16** au moyen de l'aluminohydrure de lithium dans l'éther.
2,4 g de **18** et 1 g d'hydrogénosulfate de potassium sont laissés pendant 1 h à reflux du benzène. Le mélange devient rouge et il apparaît de l'eau.
Après distillation, on obtient 1,1 g de *vinyl-3 phtalanne* **19**.
Rdt = 50 %; Eb_1 = 55°; n_D^{25} = 1,5365.

Analyse $C_{10}H_{10}O$: Calc. % : C 82,19 H 6,84
Tr. : 82,45 6,90.

Spectre RMN (CCl_4) :
Le spectre RMN de **19** est très complexe car les différents protons ont des déplacements chimiques très voisins. Le spectre comporte un massif à 7,2 ppm correspondant aux quatre protons aromatiques, et un multiplet entre 5 et 6 ppm correspondant aux six protons aliphatiques; les points culminants sont à 5,05, 5,20 et 5,45 ppm.

12) *Essai de cyclisation de* **20**.

a) Préparation de **20**.

A une solution de 4,8 g d'aluminohydrure de lithium dans 200 cm³ de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 25 g de **17** (0,11 mole) dans 60 cm³ de THF. Le mélange est mis à reflux durant 6 h puis hydrolysé avec le minimum d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est chassé.
On obtient 10 g d'*(o-hydroxyméthyl) phényl-3 propane diol 1-3,* **20**.
Rdt = 46 %; F = 97-98° (éther).

Analyse $C_{10}H_{14}O_3$: Calc. % : C 65,98 H 7,69
Tr. : 65,79 7,58.

Spectre RMN (D_2O) :
2,00 quadruplet dédoublé (deux H en 2, J_{2-1} = 6, J_{2-3} = 7); 2,43 singulet (un H alcoolique); 3,30 singulet (un H alcoolique); 3,65 triplet (deux H en 1, J_{1-2} = 6); 4,65 singulet (deux H du CH_2 benzylique); 5,15 triplet (un H en 3, J_{3-2} = 7); 5,95 singulet (un H alcoolique du CHOH); 7,4 massif complexe (quatre protons aromatiques).

A côté du triol et du produit de départ récupéré, nous obtenons 4 g d'une fraction Eb_8 = 53-54° que nous n'avons pas identifiée.

Remarque: Par acétylation pyridinique de 20, il se forme bien le triacétate correspondant .
F = 40° (alcool-eau).

Analyse $C_{16}H_{20}O_6$: Calc. % : C 62,32 H 6,54
Tr. : 62,20 6,40.

Le triol a été identifié aussi, par comparaison avec le produit de réduction de l'(*o*-carbéthoxy) benzoyl acétate d'éthyle obtenu selon (13) au moyen de l'aluminohydrure de lithium.

b) Action de l'acide bromhydrique.

8 g de **20** (0,044 mole) sont ajoutés à 60 cm³ d'acide bromhydrique à 48 %. On porte 2 h à 90-95°, puis on concentre la solution sous vide de la trompe à eau.
Il précipite 6,5 g de *bromure d'(o-bromométhyl) cinnamyle.*
Rdt = 55 %; F = 72°.

Analyse $C_{10}H_{10}Br_2$: Calc. % : C 41,37 H 3,44 Br 55,73
Tr. : 41,75 3,95 54,82.

Spectre RMN (CCl_4) :
4,15 doublet (deux H du CH_2 allylique); 4,46 singulet (deux H du CH_2 benzylique); 6,18 et 6,43 doublet détriplé (un H du CH en α du CH_2Br $J_{CH=CH}$ = 15, J_{CH-CH_2} = 7,5) 7,00 doublet (un H du CH benzylique $J_{CH=CH}$ = 15); 7,25 massif complexe (quatre protons aromatiques).

c) Action du sulfate de cuivre.

Chauffés à sec vers 180° en présence de sulfate de cuivre anhydre, sous une pression de 5 mm, 11 g de **20** fournissent — 2 g d'une fraction Eb_7 = 80-84°.
Cette fraction contient un mélange de **19** déjà décrit précédemment et d'homoisochromanone-5 qui précipite au sein du mélange après séjour au réfrigérateur.
Nous isolons environ 0,8 g d'*homoisochromanone-5.*
F = 98°.

Analyse $C_{10}H_{10}O_2$: Calc. % : C 74,07 H 6,17
Tr. : 74,52 6,25.

Spectre IR:
1 700 $\nu_{C=O}$ conjugué.
Le spectre RMN a été décrit dans la partie théorique — 0,08 g de **18**.
$Eb_{0,5}$ = 95-100°; n_D^{25} = 1,5480.

Analyse $C_{10}H_{12}O_2$: Calc. % : C 73,14 H 7,37
Tr. : 73,93 7,28.

13) *Préparation des diesters* **23** *et* **24**.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 10 g de sodium et 175 cm³ d'alcool absolu, on additionne goutte à goutte 96 g (0,8 mole) de β-hydroxypropionate d'éthyle préparé selon (28); on observe la précipitation immédiate du dérivé sodé. On laisse à 50° pendant 5 h puis on chasse complètement l'alcool sous vide et le remplace par 400 cm³ de DMSO sec.
Une solution de 80 g d'(*o*-chlorométhyl) benzoate d'éthyle préparé selon (17, 18) dans 100 cm³ de DMSO sec est alors additionnée goutte à goutte au mélange puis portée à 50° sous agitation durant 8 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, la phase aqueuse extraite à l'éther, les extraits éthérés sur sulfate de magnésium. Après départ du solvant et distillation, on obtient 39 g d'*(o-carbéthoxy) benzyloxy propionate d'éthyle* **23**.
Rdt = 35 %; $Eb_{0,1}$ = 150°; n_D^{25} = 1,5010.

Analyse $C_{15}H_{20}O_5$: Calc. % : C 64,27 H 7,19
Tr. : 64,28 7,26.

Spectre IR:
1 700-1 740 $\nu_{C=O}$.
L'(*o*-carbéthoxy) benzyloxy acétate d'éthyle **24** est préparé selon le même procédé dans les proportions suivantes :

— 20 g de sodium — 300 cm³ d'alcool absolu,
— 168 g de glycolate d'éthyle (1,6 mole),
— 600 ml de DMSO anhydre.
160 g d'(*o*-chlorométhyl) benzoate d'éthyle (0,8 mole) en solution dans 200 ml de DMSO anhydre.
Après distillation, on obtient 132 g d'*(o-carbéthoxy) benzyloxy acétate d'éthyle* **24**.
Rdt = 65 %; $Eb_{0,5}$ = 155-160°; n_D^{25} = 1,5000.

Analyse $C_{14}H_{18}O_5$: Calc. % : C 65,62 H 7,03
Tr : 65,05 7,09.

Spectre IR:
1 750-1 700 ν_{0-0}.
Spectre RMN:
Deux triplets à 1,28 et 1,38 correspondant aux protons des deux CH_3 $J_{CH_2-CH_3}$ = 7; 4,15 singulet (deux protons du CH_2 en α du CO_2Et);
Deux quadruplets à 4,22 et 4,35 correspondant aux protons des deux CH_2 du CO_2Et avec $J_{CH_2-CH_3}$ = 7; 5,00 singulet (deux protons benzyliques); 7,50 multiplet (quatre protons aromatiques).

14) *Essais de cyclisation de* **23**.

a) Avec le sodium en milieu xylénique.

On pulvérise 3,7 g de sodium (0,16 mole) dans 400 cm³ de xylène. On additionne goutte à goutte à reflux du xylène et sous agitation une solution de 20 g de diester (0,075 mole) dans 200 cm³ de xylène sec, l'addition terminée, on porte à reflux 8 h. Après refroidissement, on hydrolyse par addition de 10,5 g d'acide acétique et 100 cm³ d'eau. On extrait à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et chasse le solvant.
On obtient à côté d'abondantes résines, un mélange de diester qui n'a pas réagi et de carbéthoxy-4 homoisochromanone-5 **26**, non séparables par distillation.
Avec le réactif de Brady, **26** donne une dinitro phénylhydrazone rouge foncé, F = 230°.

Analyse $C_{19}H_{18}N_4O_7$: Calc. % : C 55,07 H 4,35 N 13,52
Tr. : 55,62 5,00 13,61.

b) Réaction de Perkin sur l'acide (o-carboxy)benzyloxypropionique.

L'acide (*o*-carboxy)benzyloxypropionique est obtenu par hydrolyse de **23** au moyen d'une solution aqueuse de soude à 5 % à reflux pendant 1 h 5 g de **23** fournissent 3 g d'*acide (o-carboxy) benzyloxypropionique.*
Rdt = 75 %; F = 125-126°.

Analyse $C_{11}H_{12}O_5$: Calc. % : C 58,92 H 5,40
Tr. : 59,52 5,45.

La réaction de Perkin effectuée dans les conditions de (26) fournit 80 % de phtalide.

15) *Essais de cyclisation de* **24**.

a) Avec le sodium en milieu toluénique — obtention de **29**.

A 34,5 g (1,5 mole) de sodium pulvérisé dans 1 500 cm³ de toluène anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 100 g de **24** dans 300 cm³ de toluène anhydre à la température de reflux du toluène. On chauffe avec agitation durant 12 h. Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec de l'acide acétique puis de la glace; la phase aqueuse extraite à l'éther; les extraits éthérés séchés sur sulfate de magnésium. Après distillation, on obtient 50 g d'*o-carbéthoxy-3 isochromanone-4* **29**.
Rdt = 60 %; $Eb_{0,1}$ = 145-150°; n_D^{25} = 1,5650.

Analyse $C_{10}H_{12}O_4$: Calc. % : C 65,44 H 5,49
Tr. : 65,12 5,54.

Dinitrophénylhydrazone : F = 179°.
Spectre IR:
1 750 $\nu_{C=O\ ester}$; 1 700 $\nu_{C=O\ conjugué}$; 3 350 $\nu_{OH\ énolique}$.
Le spectre RMN a été décrit dans la partie théorique.

Remarque: L'*o*-carbéthoxy-3 isochromanone-4 obtenue est souillée d'une petite quantité de **24** qui n'a pas réagi. Une rectification soignée permet de l'obtenir pure.

b) Avec le sodium dans l'ammoniac liquide.

A 7,6 g de Na (0,33 mole) dans 950 cm³ d'ammoniac liquide refroidi à — 45° on additionne très lentement sous courant

d'azote sec, 20 g (0,075 mole) de **24** en solution dans 200 cm³ d'éther. L'addition a duré 5 h. La solution bleue initiale devient brune au bout de 4 h environ. Le mélange est agité à t° ordinaire durant une nuit. On hydrolyse avec 23 g (0,38 mole) d'acide acétique et 100 cm³ d'eau. On ajuste le pH à 6-7 par addition d'une solution saturée de Na_2CO_3, extrait à l'éther et sèche sur Na_2SO_4.
Après distillation, on obtient :

— un mélange de **29** et de **24** qui n'a pas réagi,
— en tête de distillation, 2 g d'*o-hydroxyméthyl acétophénone.*

Rdt = 15 %; Eb_1 = 73-75°; F = 38-40°.

Analyse $C_9H_{10}O_2$: Calc. % : C 72,00 H 6,66
Tr. : 72,54 6,72.

Spectre IR :
1 700 $\nu_{C=O\ conjugué}$ 3 350 ν_{OH}.
Spectre de RMN (CCl_4) :
2,25 singulet (trois protons du CH_3); 3,00 singulet (un H du OH); 4,45 singulet (deux H du CH_2); 7,10 singulet (quatre H aromatiques).

c) Essai de condensation acyloïne en présence de triméthyl chlorosilane.

Nous avons adopté le mode opératoire de Schräpler et Ruhlmann (18). Dans un ballon tricol de 500 cm³ comportant agitateur, ampoule à brome et réfrigérant ascendant surmonté d'un autre à carboglace, on met 150 cm³ de toluène et 7,6 g de sodium. Ce dernier est pulvérisé à la température d'ébullition du toluène. Après refroidissement, on additionne 35,0 g de triméthylchlorosilane. Dans le mélange porté à 115°, on ajoute goutte à goutte 20 g de diester en 1 h puis on maintient le reflux 8 h. Le mélange brunit et NaCl précipite. Après refroidissement, le contenu réactionnel est filtré et distillé.
On obtient en fin de distillation, à côté de **24** qui n'a pas réagi 6 g du *diéther silicique de l'homoisochromanolone* **31**.
$Eb_{0,5}$ = 185-190°; n_D^{25} = 1,5260.
Spectre IR :
1 630 $\nu_{C=C}$; 750, 845 et 1 250 ν_{C-Si}.
Spectre RMN (CCl_4) :
0,4 massif complexe (18 H des CH_3); 4,15 singulet (deux H en 3); 4,70 singulet (deux H en 1).

16) *Isochromanone-4* **32**.

a) A partir du cétoester **29**.

50 g de 29 sont traités par une solution de soude alcoolique à 5 % à reflux de l'éthanol. Au bout de 2 h, l'alcool est chassé, les sels de sodium dissous dans l'eau; la phase aqueuse basique est extraite à l'éther, les extraits réunis séchés sur sulfate de sodium. Après départ du solvant, on obtient 22 g d'*isochromanone-4.*
Rdt = 70 %; F = 54,5° (éther de pétrole).

Analyse $C_9H_8O_2$: Calc. % : C 72,97 H 5,40
Tr. : 72,47 5,50.

Dinitrophénylhydrazone : F = 259° (alcool).
Spectre IR :
3 350 $\nu_{OH\ énolique}$; 1 700 $\nu_{C=O}$; 1 610 $\nu_{C=C\ énolique}$.
Le spectre de RMN a été décrit dans la partie théorique.

b) Réaction de Perkin.

Obtention de l'acide (*o*-carboxy) benzyloxyacétique **35**.
35 est préparé par saponification alcoolique de **24**.
Acide (*o*-carboxy) benzyloxyacétique.
Rdt = 90 %; F = 160°.

Analyse $C_{10}H_{10}O_5$: Calc. % : C 57,14 H 4,80
Tr. : 57,21 4,90.

Cyclisation de **35**.

28 g de 35 (0,13 mole) sont mis à chauffer pendant 1 h 15 à 140° en présence de 120 cm³ d'anhydride acétique sec et 46 g d'acétate de potassium fraîchemnt fondu. Puis on chasse l'anhydride acétique en excès, reprend par l'eau, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et distille. On obtient un mélange de **32** et de son acétate d'énol **36** (7 g). Dans une seconde distillation, on peut obtenir pur l'*acétoxy-4 isochromène* **36**.
Rdt = 30-35 %; F = 49°; Eb_8 = 140-142°; n_D^{25} = 1,5570.
Spectre IR :
1 750 $\nu_{C=O}$; 1 610 $\nu_{C=C}$.
Le spectre RMN a été décrit dans la partie théorique. **32** est obtenu par traitement à froid par la potasse alcoolique à 5 % de **36**.
A partir de 7 g de **36**, on obtient 3,5 g (Rdt = 60 %) de **32** identique au produit obtenu par la réaction de Dieckmann. **32** a été ici distillé.
Eb_{12} = 118-120°; n_D^{25} = 1,5670.

17) *Carboxy-3 isochromanone-4* **37**.

La phase aqueuse basique obtenue au paragraphe 16 *a*) est acidifiée puis extraite à l'éther; les extraits éthérés sont lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium.
Après départ du solvant, il précipite 0,5 g de *carboxy-3 isochromanone-4* **37**.
F = 143° (alcool-eau).

Analyse $C_{10}H_8O_4$: Calc. % : C 62,50 H 4,17
Tr. : 62,36 4,23.

Les spectres IR et RMN ont été décrits dans la partie théorique.

18) *Méthyl-3 et phényl-3 isochromanones-4.*

a) Réaction de Dieckmann appliquée aux diesters **38** substitués.

L'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle est ici condensé sur le dérivé sodé du lactate ou du mandélate d'éthyle.
L'(*o*-carbéthoxy) benzyloxy-2 propionate d'éthyle est obtenu avec un rendement de 45 % au départ de l'(*o*-chlorométhyl) benzoate d'éthyle.
$Eb_{0,5}$ = 135-140°; n_D^{25} = 1,4970.

Analyse $C_{15}H_{20}O_5$: Calc. % : C 64,27 H 7,19
Tr. : 64,39 7,27.

L'(*o*-carbéthoxy) benzyloxy phényl acétate d'éthyle est obtenu avec 35 % de rendement.
$Eb_{0,1}$ = 180-190°; n_D^{25} = 1,5495.

Analyse $C_{20}H_{22}O_5$: Calc. % : C 70,17 H 6,43
Tr. : 70,65 6,50.

Spectre RMN (CCl_4) :
Deux triplets à 1,15 et 1,25 correspondant aux six protons des deux CH_3 avec $J_{CH_3-CH_2}$ = 7; deux quadruplets à 4,10 et 4,20 correspondant aux quatre protons des CH_2, $J_{CH_2-CH_3}$ = 7; 5,00 singulet (deux protons du CH_2 benzylique); 7,25 massif complexe (dix protons — protons aromatiques et proton du CH).
La réaction de Dieckmann effectuée dans les mêmes conditions qu'au paragraphe 15*a*) conduit à partir de 80 g (0,23 mole) d'(*o*-carbéthoxy) benzyloxyphényl acétate d'éthyle à 7 g de *phényl-3 carbéthoxy-3 isochromanone-4.*
Rdt = 10 %; F = 101°.

Analyse $C_{18}H_{16}O_4$: Calc. % : C 72,96 H 5,44
Tr. : 73.23 5,55.

Le spectre RMN a été décrit dans la partie théorique.
A partir de l'(*o*-carbéthoxy) benzyloxy-2 propionate d'éthyle, on obtient essentiellement du phtalide (F = 72°).
Le cétoester n'a pas pu être isolé du diester de départ car nous l'avons obtenu en trop petite quantité.

b) Réaction de Perkin.

α) *Synthèse des diacides* **39**.
Les diacides substitués **39** sont obtenus quantitativement par saponification alcoolique des diesters correspondants.
Nous donnons ci-dessous leurs constantes physiques respectives.

Acide (o-carboxy) benzyloxy-2 propionique.

F = 129°.

Analyse $C_{11}H_{12}O_5$: Calc. % : C 58,92 H 5,35
Tr. : 59,52 5,45.

Acide (o-carboxy) benzyloxyphénylacétique.

F = 130°.

Analyse $C_{16}H_{14}O_5$: Calc. % : C 67,13 H 4,89
Tr. : 67,64 4,89.

Cyclisation de **39**.

La réaction de Perkin est effectuée à partir de ces diacides, comme précédemment.

A partir de 30 g d'acide (*o*-carboxy) benzyloxy-2 propionique, nous obtenons le *méthyl-3 acétoxy-4 isochromène.*

$Eb_8 = 140\text{-}145°$; $n_D^{25} = 1,5430$.

Analyse $C_{12}H_{12}O_3$: Calc. % : C 70,58 H 5,88
Tr. : 70,63 5,94.

Remarque: une deuxième distillation est nécessaire pour séparer du mélange obtenu, le méthyl-3 acétoxy-4 isochromène. Par hydrolyse alcaline de ce dernier, nous obtenons la *méthyl-3 isochromanone-4.*

$Eb_8 = 130°$; $n_D^{25} = 1,5320$.

Analyse $C_{10}H_{10}O_2$: Calc. % : C 74,07 H 6,17
Tr. : 74,50 6,29.

A partir de 19 g (0,067 mole) d'acide (*o*-carboxy) benzyloxyphényl acétique, nous obtenons 3,2 g de *phényl-3 carboxy-3 isochromanone-4* **40**.

F = 188° (alcool-eau).

Analyse $C_{16}H_{12}O_4$: Calc. % : C 71,65 H 4,47
Tr. : 71,49 4,78.

Spectre UV (éthanol) :

$\lambda_{max} = 233$ nm, $\varepsilon = 17\,300$; $\lambda_{max} = 280$ nm, $\varepsilon = 1\,700$ et 3,5 g de *phényl-3 acétoxy-4 isochromène.*

Rdt = 25 %; F = 62-63°.

Analyse $C_{17}H_{14}O_3$: Calc. % : C 76,70 H 5,26
Tr. : 76,52 5,40.

L'hydrolyse alcaline de 3 g de phényl-3 acétoxy-4 isochromène conduit après traitement habituel et distillation à 1,5 g de *phényl-3 isochromanone-4.*

Rdt = 60 %; F = 95° (éther de pétrole).

Analyse $C_{15}H_{12}O_2$: Calc. % : C 80,35 H 5,35
Tr. : 80,78 5,45.

Les spectres IR ont été pris en film liquide ou en solution dans le chloroforme sur appareils Perkin 21 ou 137. Nous ne mentionnons que les bandes d'absorption principales.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 A. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, avec le tétraméthylsilane comme référence (interne pour les solutions dans CCl_4 et $CDCl_3$, externe pour les autres solvants). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) P. MAITTE, *Thèse*, Paris, 1954, n° d'ordre 3541.
(2) G. FONTAINE, *Thèse*, Paris, 1968; *Ann. Chim.*, 1968, **179**, 469.
(3) A. RIECHE et H. GROSS, *Ber.*, 1962, **95**, 91.
(4) H. BOHME et V. HITZEL, *Ann. Chem.*, 1970, **734**, 187.
(5) C. NORMANT-CHEFNAY, Y. VARIERAS et P. MAITTE, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, **264**, 1665.
(6) J. COLONGE et P. BOISDE, *C.R. Acad. Sci.*, 1954, **236**, 1047.
(7) P. MAITTE, *Ann. Chim.*, 1954, (XII), **9**, 431.
(8) M. L. MARTIN et G. J. MARTIN, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 2117.
(9) G. FONTAINE et P. MAITTE, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **258**, 4583.
(10) H. SLIWA, *Thèse*, Paris, 1969.
(11) BOESEKEN et KOENIGSFELDT, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1935, **54**, 313.
(12) A. ROBERTSON, R. B. WATERS et E. T. JONES, *J. chem. Soc.*, 1932, p. 1681; — R. N. LACEY, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 854.
(13) S. GABRIEL et A. NEWMANN, *Ber.*, 1893, **26**, 952.
(14) S. GABRIEL et A. MICHAEL, *Ber.*, 1877, **10**, 1551.
(15) V. HERAULT, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 2097.
(16) W. DAVIES, W. H. PERKIN et H. CLAYTON, *J. chem. Soc.*, 1922, **121**, 2202.
(17) G. T. MORGAN et C. R. PORTER, *J. chem. Soc.*, 1926, p. 1250.
(18) U. SCHRAPLER et K. RUHLMANN, *Ber.*, 1964, **97**, 1383.
(19) G. STORK et P. HUDRLIK, *J. amer. chem. Soc.*, 1968, **90**, 4462.
(20) J. THIBAULT, *Ann. Chim.*, sous presse.
(21) B. G. ZUPANCIC et J. TRPIN, *Monatsh. Chem.*, 1967, **98**, 369.
(22) J. COLONGE, G. DESCOTES et M. FOURNIER, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **258**, 4083.
(23) J. COLONGE, G. DESCOTES et M. FOURNIER, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 3566.
(24) J. THIBAULT et P. MAITTE, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 915.
(25) C. NORMANT-CHEFNAY, J. THIBAULT et P. MAITTE, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267**, 547.
(26) M. RENSON et P. PIRSON, *Bull. Soc. chim. belges*, 1966, **75**, 456.
(27) W. P. UTERMOHLEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1945, **67**, 1505.
(28) T. L. GRESHAM et coll., *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 1005.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France.* Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2e trimestre 1971.
MASSON et Cie éditeurs, Paris. *Imprimé en France,*

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1971 n° 4 p. 1362

N° 229. — Recherches dans la série de l'homoisochromanne.
II. — Synthèse d'isochromènes et d'homoisochromènes,

par Claude NORMANT-CHEFNAY (*).

(Laboratoire de chimie XIV, Faculté des Sciences de Paris,
9, quai Saint-Bernard, Bâtiment F. Paris, 5e.)
(Manuscrit reçu le 22.9.70.*)*

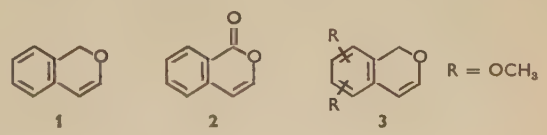
Les isochromanones-4 permettent l'accès aux isochromènes. L'action du dichlorocarbène sur ces derniers conduit à des composés dichloro-cyclopropaniques qu'il est possible de transposer, sous l'action d'agents basiques, en homoisochromènes diversement substitués, composés jusqu'alors inconnus.

Introduction.

Pour accéder aux dérivés fonctionnels homoisochromanniques, nous avons étudié des agrandissements de cycle à partir des composés de la série de l'isochromanne et plus particulièrement l'addition du dichlorocarbène sur les isochromènes.

(*) Ce mémoire constitue une partie de la Thèse de Doctorat d'État de l'auteur, soutenue le 19 mars 1970 à la Faculté des Sciences de Paris.

La littérature offre assez peu d'exemples d'isochromènes. Le plus simple, l'isobenzopyranne **1** a déjà été préparé mais il est peu accessible que ce soit à partir de l'isocoumarine **2** (1) ou de l'époxyde d'indène (2). Quelques isochro-



mènes **3** substitués sur le noyau aromatique sont connus, préparés aussi à partir d'isocoumarines (3).

Les isochromènes que nous avons synthétisés ont été préparés par déshydratation des isochromanols-4 correspondants.

Le chapitre I sera consacré à la synthèse des isochromènes. Le chapitre II concernera l'action du dichlorocarbène sur ces derniers et l'étude des produits de réarrangement.

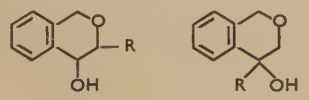
I. — Synthèse des isochromènes.

1) *Préparation des isochromanols.*

Les isochromanols **4** sont quantitativement obtenus à partir des isochromanones correspondantes, décrites dans le mémoire précédent, par réduction au moyen de l'aluminohydrure de lithium.

Deux cas ont été envisagés R = H, C_6H_5; la méthyl-3 isochromanone-4 étant d'accès trop difficile, n'a pu être étudiée.

Les alkyl-4 isochromanols-4 **5** sont préparés par condensation magnésienne sur l'isochromanone-4 : même avec un large excès de magnésien, nous récupérons environ 20 % de la cétone de départ, ce qui doit correspondre à l'énolisation par le magnésien. Si la condensation est faite au reflux de l'éther, l'énolisation est un peu plus faible.



4 **5**

La séparation du mélange d'isochromanol et d'isochromanone substitués en -4 est possible par cristallisation fractionnée. Nous avons pu isoler purs les méthyl-4 et phényl-4 isochromanols. Ceux-ci sont distillables si l'on prend la précaution, lors de l'hydrolyse du magnésien, de neutraliser exactement au carbonate la phase éthérée. Toutefois les alcoyl-4 isochromanols-4 ont une grande tendance à la déshydratation.

Nous décrivons dans le tableau I les spectres RMN des isochromanols obtenus.

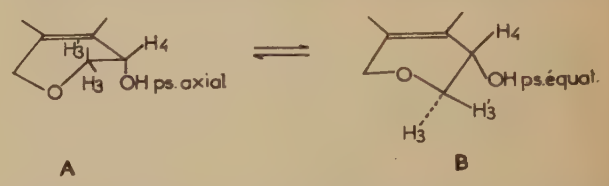
Remarques.

Isochromanol-4.

En solution à 10 % dans CCl_4, la bande OH est dédoublée; par dilution, elle se déplace vers les champs forts et devient unique.

Le massif à 3,75 ppm des protons en -3 se présente sous la forme d'un doublet dédoublé; ceci peut être attribuable à la présence d'un carbone asymétrique en -4; les déplacements chimiques des deux H en -3 sont très voisins ($J_{H_3H_4}$ = 3 cps).

Les deux protons portés par le carbone-1 sont magnétiquement équivalents, ce qui permet de dire que l'hétérocycle est souple : il y a oscillation entre les 2 formes A et B.



Dans la conformation A, H_4 est en position décalée par rapport aux H en -3, et dans la conformation B, il est décalé par rapport à l'un et opposé par rapport à l'autre des protons en -3.

Isochromanols substitués.

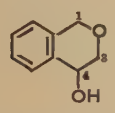
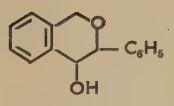
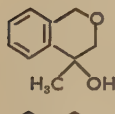
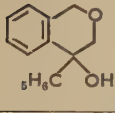
Nous retrouvons la même complexité pour les protons en -3. L'existence d'un carbone asymétrique en -4 justifie encore la présence d'un doublet pour ces protons.

2) *Déshydratation des isochromanols.*

La déshydratation de ces isochromanols nécessite certaines précautions car les composés à caractère styrénique subissent en milieu acide une polymérisation aisée.

En milieu neutre, l'isochromanol-4 est stable à la distil-

TABLEAU I

Composé	Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
	7,2	4	massif	protons aromat.
	4,5	2	singulet	CH_2 en -1
	4,3	1	massif	H en -4
	3,75	2	doublet dédoublé	CH_2 en -3
	3,2	1	bande parfois dédoublée	OH
	7,3	9	massif	protons aromat.
	5,00	1	massif dédoublé	H en -3
	4,85	1	massif	H en -4
	4,55	2	singulet	H en -1
	3,15	1	massif	OH
	7,20	4	massif	protons aromat.
	4,68	2	singulet	H en -1
	3,75	2	doublet	H en -3
	2,70	1	singulet	OH
	1,48	3	singulet	H du CH_3
	7,30	5	massif	protons aromat.
	7,10	4	massif	protons aromat.
	4,80	2	singulet	H en -1
	3,92	2	doublet	H en -3
	3,10	1	massif	OH

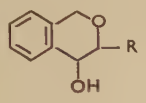
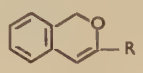
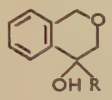
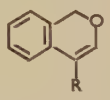
Les spectres RMN ont été pris en solution à 10 % dans CCl_4 pour le premier composé, dans $CDCl_3$ pour les trois autres.

lation. Sur hydrogénosulfate de potassium, la déshydratation commence vers 150° et conduit à l'isochromène.

Il convient d'opérer sur des quantités ne dépassant pas 10 g, si l'on veut éviter une trop grande résinification.

Dans les mêmes conditions, on observe la résinification complète à partir des phényl-3 et phényl-4 isochromanols : les isochromènes qui en dérivent ont une structure de stilbène ou de diphényléthylène, encore sensibilisés par la fonction oxyde vinylique. Dans les deux cas, nous avons opéré à reflux du benzène en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (4). Ces différents isochromènes sont stables à la distillation, si l'on opère en présence de carbonate de sodium et sous atmosphère inerte.

TABLEAU II

R		
H C_6H_5	75 60	85 80
R		
CH_3 C_6H_5	70 65	80-85 85

cétone, et de déshydratation de l'alcool, dans les divers exemples étudiés.

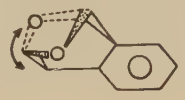
Nous donnons dans le tableau III les spectres RMN des isochromènes obtenus.

Remarques.

Dans le spectre du méthyl-4 isochromène, le pic du méthyle est dédoublé, et on note le même couplage allylique de 1,5 cps pour le quadruplet, visible en structure fine, du proton en -3. Il n'y a pas trace de pics attribuables, à une structure à méthylène exo.

On pouvait s'attendre *a priori* à ce qu'une double liaison conjuguée avec le noyau benzénique confère à l'anneau hétérocyclique une structure partiellement rigide. Les résultats de la spectrographie RMN prouvent en fait la souplesse du cycle oxygéné.

Dans tous les isochromènes étudiés, les deux protons portés par le carbone-1 sont magnétiquement équivalents : ceci montre que l'anneau hétérocyclique est souple par oscillation de la liaison C_1O de part et d'autre du noyau aromatique.



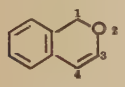
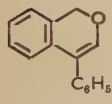
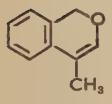
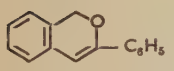
II. — Action du dichlorocarbène sur les isochromènes.

Les seuls composés de la série de l'homoisochromanne étudiés jusqu'à présent ne comportent pas de double liaison carbone-carbone, qu'il s'agisse de l'homoisochromanone-1 préparée par Rieche et Gross (*), ou des alkyl-1 et -3 homoisochromannes et de l'homoisochromanone-5 que nous avons décrits dans le mémoire précédent.

Aucun homoisochromène n'est à notre connaissance signalé dans la littérature.

Les isochromènes **6** que nous avons synthétisés ont permis l'accès à quelques homologues supérieurs par l'intermédiaire des dérivés dichlorocyclopropaniques **7**.

TABLEAU III

Composé	Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage en cps
	6,95 6,5 5,7 5,0	4 1 1 2	massif doublet doublet singulet	protons aromat. H en -3 H en -4 CH_2 benzylique	 $J_{3-4} = 5,5$ $J_{4-3} = 5,5$
	7,25 7,00 6,58 4,95	5 4 1 2	singulet singulet singulet singulet	protons aromat. protons aromat. H en -3 CH_2 benzylique	
	7 6,35 4,9 1,85	4 1 2 3	massif quadruplet singulet doublet	protons aromat. CH en -3 CH_2 benzylique CH_3	 $J_{3-5} = 1,5$ $J_{5-3} = 1,5$
	7,15 5,45 5,15	9 1 2	massif singulet singulet	protons aromat. H en -4 CH_2 benzylique	

Les spectres RMN ont été pris en solution à 10 % dans CCl_4 pour le premier composé, dans $CDCl_3$ pour les trois autres.

Remarque.

Dans la déshydratation du méthyl-4 isochromanol-4, nous n'avons pas observé la formation d'isomère éthylénique exocyclique. Le méthyl-4 chromanol-4 soumis aux mêmes conditions de déshydratation fournit un mélange de 50 % d'isomère exo et 50 % d'isomère endo (5). Dans notre cas, la déhysdratation endocyclique est très favorisée, puisqu'elle amène la double liaison à se conjuguer avec un doublet libre de l'oxygène. Le tableau II indique les rendements obtenus pour les étapes de réduction de la

(*) A. Rieche et H. Gross, *Ber.*, 1962, **95**, 91.

Les dérivés dibromocyclopropaniques n'ont pas été envisagés car ils sont d'accès en général moins aisé : les méthodes classiques de formation du dibromocarbène, qui consistent à traiter le bromoforme par une base forte telle que le tertiobutylate de potassium, conduisent souvent à des isomérisations et à des rendements médiocres en composé cyclopropanique.

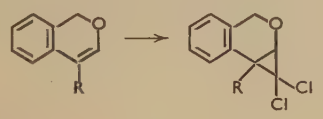
La méthode mise au point par SEYFERTH (8) évite ces inconvénients en utilisant la décomposition thermique du phényl tribromométhyl mercure mais ce dernier est d'obtention assez délicate.

$$C_6H_5HgCBr_3 \rightarrow C_6H_5HgBr + CBr_2.$$

Nous avons tenté un seul essai d'addition de dibromocarbène sur l'acétoxy-4 isochromène : le produit brut obtenu se décompose à la lumière et se résinifie.

Nous n'avons pas essayé non plus l'action des monohalocarbènes sur les isochromènes. Le monochlorocarbène s'obtient par action sur le chlorure de méthylène, du *n*-butyl lithium dans l'éther ou de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide (7). Mais ce carbène est très réactif et a une durée de vie très courte, ce qui rend son emploi difficile. Il convient d'opérer vers — 20°, — 30° pour éviter des réactions parasites avec le *n*-butyl lithium. Dans ces conditions l'addition du monochlorocarbène peut échouer; ainsi dans le cas du chromène (8) l'addition ne se fait pas, à — 20 ou à + 15 °C.

Nous avons donc limité notre étude à l'action du dichlorocarbène sur l'isobenzopyranne, le méthyl-4 et le phényl-4 isochromènes



6 7

R = H, CH_3, C_6H_5

Dans un premier paragraphe, nous étudions la préparation des gem dichlorocyclopropa-isochromannes **7**, dans un second paragraphe, le comportement thermique et chimique de ces composés vis-à-vis de quelques agents basiques et leur réarrangement en homoisochromènes. L'étude conformationnelle des différents produits obtenus a été faite par spectrographie RMN.

1) *Synthèse et analyse conformationnelle des gem-dihalogénocyclopropa[c]isobenzopyrannes.*

Une mise au point récente (9) a été faite sur les composés gem-dihalogénocyclopropaniques. Ce sont des composés qui ont fait l'objet de nombreuses études en série cyclique et acyclique. Ils sont en général thermiquement instables et sensibles aux effets de tension de cycle. Ils peuvent ainsi permettre des agrandissements de cycle.

Les séries des 4-H et 2-H benzopyranne (8 et 9) ont été exploitées par PARHAM (10) et P. MAITTE et coll. (8, 11). La série de l'isobenzopyranne n'a pas été du tout abordée.

8 9

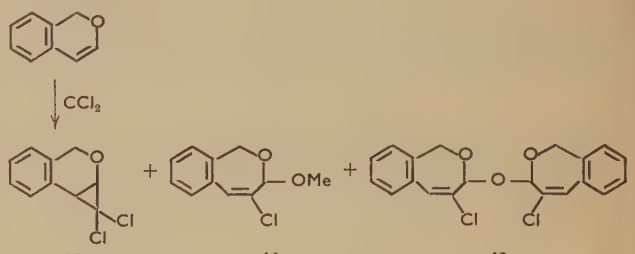
a) Étude chimique comparative.

Préparation.

Le dichlorocarbène est obtenu par action sur le trichloroacétate d'éthyle du méthylate de sodium que nous préparons.

L'addition du dichlorocarbène sur l'isochromène est facilitée par le pouvoir nucléophile de la double liaison du type styrénique, renforcé par l'effet mésomère donneur de l'oxygène. Elle donne des résultats différents selon que ces isochromènes sont substitués ou non; nous n'observons dans aucun cas de produit d'insertion.

α) Dans le cas du simple isobenzopyranne, la réaction fournit un mélange de dichloro-1,1 cyclopropa[*c*]isobenzopyranne **10** et de produits de réarrangement : le méthoxy-3 chloro-4 $\Delta_{4,5}$-homoisochromène **11** et le bis-acétal de duplication **12**



10 11 12

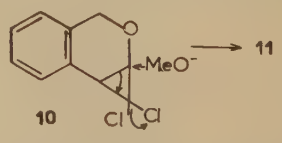
Si l'on utilise dans la génération du carbène, du méthylate de sodium commercial, on isole uniquement **11** (40 %) à côté d'isochromène n'ayant pas réagi.

β) Dans les méthyl-4 et phényl-4 isochromènes, l'effet donneur du substituant augmente le pouvoir nucléophile de la double liaison et la fixation du dichlorocarbène se fait avec de bons rendements (70-80 %). La présence du substituant en -4 semble surtout stabiliser le composé cyclopropanique; en effet, on n'observe plus la transposition spontanée dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment : cet effet de stabilisation n'est pas étonnant, puisqu'un cyclopropane a partiellement un caractère de double liaison (12, 13).

Interprétation des résultats.

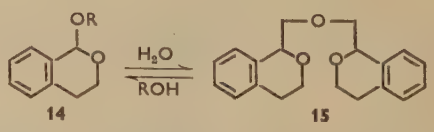
Le composé **10** est difficilement isolable : dès sa préparation, dans le milieu réactionnel, il se transpose sous l'action des ions méthylate.

La formation du composé **11** peut se schématiser comme suit :



Le composé **12** pourrait provenir directement du produit de réarrangement spontané du composé cyclopropanique **10**, ou de l'hydrolyse de **11**.

En effet, soumis à l'action de l'eau, l'éthoxy-1 isochromanne ou l'acétoxy-1 isochromanne **14** conduisent à l'oxyde de diisochromannyle **15** sans qu'il soit nécessaire d'ajouter d'acide et la réaction est réversible.



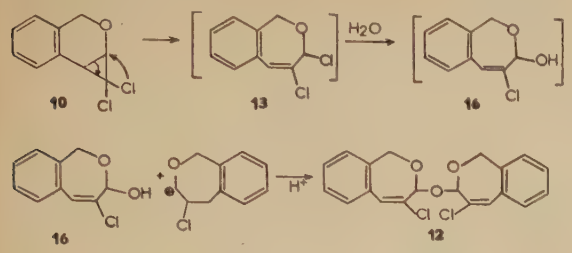
14 15

Nous avons mis l'acétal mixte **11** en présence d'eau ou d'eau acidulée : il reste intact. Nous devons admettre que **12** se forme en même temps que **11** et qu'il n'en provient pas.

On aurait donc ici un phénomène analogue à celui décrit par PARHAM (14) en série benzofurannique nous pouvons admettre comme intermédiaire le composé **13** : ce dernier, obtenu par réarrangement thermique de **10**, conduit effectivement à **12** par traitement à l'eau.

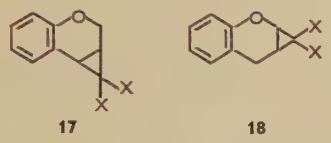
Dans le composé **13**, le chlore en -3, en position allylique

et en α de l'oxygène, est très mobile : lors du traitement par l'eau du produit brut, il doit s'hydrolyser très facilement pour conduire à **16** ou au carbocation correspondant.



Comportement thermique et stabilité des dichlorocyclopropa[c]isobenzopyrannes.

Les 2-H et 4-H benzopyrannes fixent quantitativement le dichlorocarbène, conduisant aux dihalocyclopropa[c]benzopyrannes **17** et **18** (10).



Ces dérivés dihalogénés sont très stables thermiquement et peuvent être isolés par distillation. Divers essais d'agrandissement de cycle en milieu basique (quinoléine, NaH, *t*-ButOK, pipéridine) à partir de ces deux composés ont échoué (8, 15).

Par contre, les dichloro-1,1 cyclopropa[c]isobenzopyrannes **7** obtenus par fixation du dichlorocarbène sur les isochromènes ne résistent pas à la distillation. On peut remarquer que dans les composés **7** le cyclopropane est à la fois en α du noyau aromatique et en α de l'oxygène, tandis que dans **17** ou **18** une seule de ces causes d'instabilité est présente : ceci peut justifier la différence de comportement.

— Par chauffage, **7** (R = H) conduit au chloro-3,4 $\Delta_{4,5}$-homoisochromène **13**.

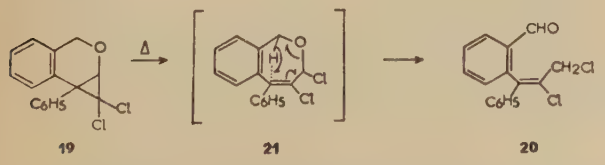
— Par chauffage sous vide de **19** (R = C_6H_5), on obtient un produit dont le spectre RMN montre un proton aldéhydique à 0,45 p.p.m. et 2 pics δ = 7,4 ppm (9 protons), δ = 4,25 ppm (2 protons).

Ce composé donne une 2,4 DNPH F = 101° et le spectre IR montre les bandes $\nu_{C=O}$ à 1 690 cm^{-1} et $\nu_{C=C}$ à 1 610 cm^{-1}.

Ces donnés sont en accord avec la formule **20**.

Plusieurs auteurs, étudiant la réactivité thermique des composés à structure allyloxy (éthers ou acétals), admettent un mécanisme concerté impliquant une transition cyclique à six centres (16,17).

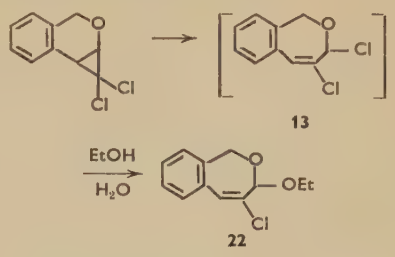
Pour expliquer la formation de **20** à partir de **19**, on peut aussi envisager une transposition sigmatropique dans l'intermédiaire **21**, homologue phénylé de 13



Le dichlorocyclopropa[c]isobenzopyranne **7** (R = CH_3) est plus stable; lors de la distillation, on obtient, outre des résines, le composé en majorité inaltéré, souillé d'un peu de produits de réarrangement avec agrandissement de cycle.

Par recristallisation dans un mélange éthanol-eau, le dichloro-1,1 cyclopropa[c]isobenzopyranne est transformé en éthoxy-3 chloro-4 $\Delta_{4,5}$-homoisochromène **22**, ce qui implique une transposition.

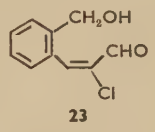
Ce même composé est obtenu lorsqu'on traite **13** par un mélange éthanol-eau.



On peut donc admettre le passage par l'intermédiaire **13** puis substitution du chlore allylique par un groupement éthoxyle.

Les dichlorocyclopropanes substitués en -4 restent intacts dans les mêmes conditions.

Avec le réactif de Brady, **22** donne, de même que **11** et **12**, la DNPH de l'aldéhyde (*o*-hydroxyméthyl) chloro-1 cinnamique **23**, ce qui confirme la structure des produits.

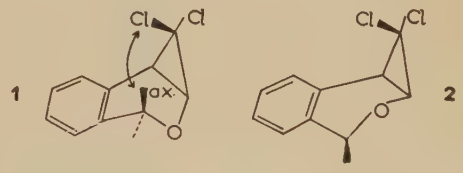


b) Étude conformationnelle.

Étude des composés gem-dichlorocyclopropaniques.

Les spectres RMN des dichloro-1,1 cyclopropa[c]isochromènes obtenus montrent que les deux hydrogènes en -1 ne sont pas magnétiquement équivalents; ils donnent quatre raies caractéristiques d'un système AB. Ceci est dû à l'asymétrie du carbone-3 qui peut se transmettre à travers l'oxygène (18) où à une rigidité de la molécule.

Nous pouvons admettre deux conformations I et II pour la molécule; le passage de l'une à l'autre nécessite un simple « flip-flap » de la liaison C_1O de part et d'autre du plan du noyau aromatique.

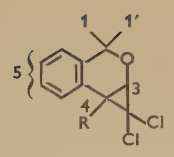


Dans la forme I, il y a répulsion d'ordre stérique entre un halogène et l'hydrogène pseudo-axial porté par le carbone-1. Il semble donc logique de penser que la conformation II est privilégiée.

Nous donnons dans le tableau IV les déplacements chimiques des différents protons ainsi que les constantes de couplage. δ_{H_1} et $\delta_{H_{1'}}$ ont été calculés (solution à 10 % dans $CDCl_3$; référence interne : tétraméthylsilane).

TABLEAU IV

R	H_1	$H_{1'}$	H_3	H_4	H_5	$J_{1-1'}$	J_{3-4}
H	4,62	4,42	4,12	2,60	7,25	14	7
CH_3	4,70	4,47	3,82		7,25	13,5	
C_6H_5	4,95	4,58	4,42		7,25	13,5	



Étude physique des produits de réarrangement.

Les structures des homoisochromènes obtenus ont été confirmées par spectrographie IR, UV et RMN.

Les spectres IR respectifs des quatre composés **11**, **12**, **13** et **22** présentent une bande $\nu_{C=C}$ à 1 630 cm^{-1} de moyenne intensité : ce relèvement est dû à l'influence de l'halogène en position -4.

Les spectres UV (EtOH) confirment également les structures des homoisochromènes. Le tableau V indique les différentes longueurs d'onde d'absorption.

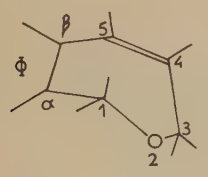
La substitution halogénée en α de la double liaison provoque un effet bathochrome : à titre comparatif, le styrène (19) absorbe à 244 nm (ε = 12 000), 282 nm (ε = 750), 291 nm (ε = 500)

TABLEAU V

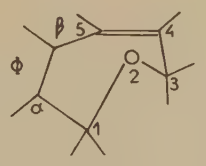
Composé	λ_{max} nm	ε
11	253	17 500
	260	20 500
	269	13 400
12	254	8 300
	262	11 000
	271	8 700
13	254	15 000
	262	18 500
	271	12 000
22	253	14 200
	260	16 600
	269	11 500

En RMN, pour les composés **11**, **12**, **13** et **22**, le signal de résonance des deux protons en -1 correspond à un spectre AB ce qui implique encore la non équivalence magnétique de ces protons.

Les modèles moléculaires permettent de prévoir deux conformations stables (I) et (II) pour les $\Delta_{4,5}$-homoisochromènes.



I



II

Dans la conformation (I), dérivée d'une forme bateau, l'enchaînement C_1, C_α, C_β, C_5 est naturellement plan mais la double liaison fait un angle d'environ 30° avec le plan du noyau aromatique. Par contre dans la conformation (II), pseudo-chaise, l'enchaînement C_1, C_α, C_β, C_5, C_4 est plan et la double liaison C_4C_5 est pratiquement parallèle au plan du noyau aromatique : ceci confère à la molécule une plus grande stabilité.

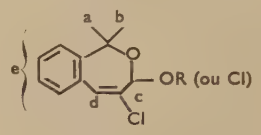
Dans cette conformation, le substituant en -3 s'il est équatorial, ne crée aucun empêchement stérique mais il a été montré que l'effet anomère l'emporte sur l'effet stérique lorsqu'on a en α d'un oxygène pontal un substituant électronégatif. Ainsi même des groupes O-*t*Bu sont axiaux dans les alcoxy-2 dihydro et tétrahydropyrannes (20, 21).

Il semble donc logique d'admettre que la conformation la plus stable des $\Delta_{4,5}$-homoisochromènes est la conformation (II) pseudo-chaise avec Cl ou -OR en -3 axial.

L'analyse conformationnelle des cycles à 7 chaînons a été relativement peu étudiée. Hart et Wagner (22) ont proposé pour l'homoisochromanne, une conformation du type bateau dans laquelle le cycle oxygéné oscillerait de part et d'autre du plan du noyau benzénique. D'autres auteurs (23) étudiant des systèmes cyclohepténiques accolés à un noyau aromatique concluent à un équilibre où la forme chaise prédominerait (92 %).

Nous donnons dans le tableau VI les caractéristiques des spectres RMN ($CDCl_3$) ; les déplacements δ_a et δ_b ont été calculés — système AB.

TABLEAU VI



Formule	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	J_{ab}
11	4,80	4,30	4,90	6,75	7,15	14
12	4,95	4,35	5,60	7,00	7,30	14
13	5,12	4,55	6,40	6,82	7,20	13,5
22	4,95	4,35	5,10	6,82	7,20	14

Remarquons que dans le composé **13**, le proton H_c est déplacé vers les champs faibles ; ceci est dû au fait que le chlore est plus électronégatif qu'une groupement éthoxyle et l'effet de déblindage est plus grand.

Dans le spectre de **22**, les protons méthyléniques du groupe éthoxyle donnent un massif complexe assimilable en apparence à ABX_3 : multiplet centré à 3,83 ppm, le méthyle formant un triplet centré à 1,26 ppm (J = 7 cps).

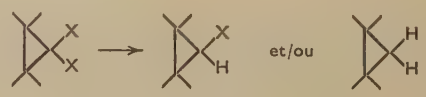
Nous n'observons pas de couplage allylique pour les protons H_c et H_d. Nous avons en plus confirmé la formule du bis-acétal de duplication **12** par spectrographie de masse : le pic moléculaire se situe à $M^+ = 375$, mais nous n'avons pas, dans ce travail, étudié la fragmentation : un autre pic important correspondant à la scission au niveau de l'oxygène, joignant les deux motifs homoisochromène.

2) *Réduction des dichlorocyclopropa[c]isobenzopyrannes.*

Les produits de réduction partielle ou totale des dihalocyclopropa[*c*]isobenzopyrannes devraient *a priori* permettre l'accès aux homoisochromènes mono ou non halogénés.

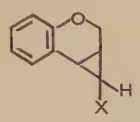
Nous avons étudié la réduction de ces composés par l'aluminohydrure de lithium et par le sodium dans le méthanol.

L'aluminohydrure de lithium donne en général des résultats variables selon la nature des composés : on peut avoir une réduction totale en composé cyclopropanique, ou une réduction seulement partielle en monohalogénocyclopropanes.



En général les deux composés de réduction s'obtiennent simultanément et on ne peut prévoir une formation prépon-

dérante de l'un ou l'autre de ces composés. Toutefois C. Marcaillou, G. Fontaine et P. Maitte (8) obtiennent, au moyen de $LiAlH_4$, une réduction sélective en produit de monoréduction des dihalogéno-1,1 cyclopropa[*c*]benzopyrannes.



La même sélectivité se retrouve dans le cas du cyclopropa[*b*]benzopyranne (11).

Dans les trois cas que nous avons étudiés, nous avons observé la formation prépondérante de composé monohalogéné à cycle agrandi.

Avec le sodium dans le méthanol (24), la réduction est généralement totale, sans réarrangement; ainsi, les cyclopropa[*b*] ou [*c*]benzopyrannes sont obtenus aisément à partir des composés dichlorés correspondants (8-11).

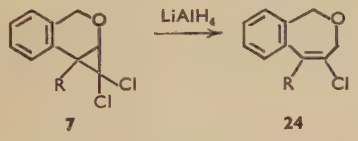
Il en est de même pour la série que nous avons étudiée.

a) *Réduction au moyen de* $AlLiH_4$.

Le dichlorocyclopropa[*c*]isobenzopyranne **10** manifeste encore dans cette réduction une moindre stabilité par rapport à ses homologues cyclopropaniques portant une substitution en -4.

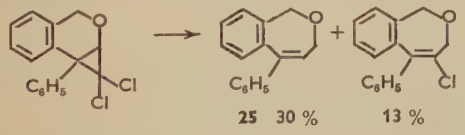
Traité par l'hydrure double d'aluminium à reflux de l'éther, **10** subit un réarrangement avec agrandissement de cycle, tandis qu'avec les composés substitués en -4, ce réarrangement a lieu seulement si l'on opère à reflux du THF.

Dans ces conditions nous obtenons les chloro-4 homoisochromènes **24**



Pour R = H, **24** est isolé avec un rendement de 30 % à partir de **7**, à côté de résines tandis que pour R = CH_3 on a un mélange de 40 % de **24** et 60 % de **7**; ce qui confirme la plus grande stabilité de **7**, R = CH_3; il y a moins de résines que pour R = H.

Avec R = C_6H_5, nous obtenons bien **24**, mais surtout du phényl-5 homoisochromène **25** :

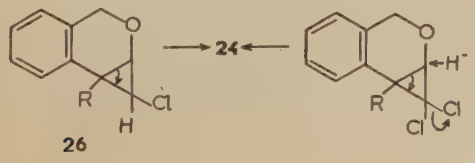


Dans tous les cas, nous observons la formation de résines.

Interprétation des résultats.

Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer l'obtention du chlorohomoisochromène **24**.

On peut admettre, soit le passage par les composés monochlorocyclopropaniques **26** (R = H, CH_3, C_6H_5) suivi d'un réarrangement, soit l'attaque du carbone 3 par les ions H^- et expulsion d'un ion Cl^-.



Dans aucun cas, nous n'avons pu isoler le composé monochlorocyclopropanique; or les composés de monoréduction sont isolables en série chromannique (8). Nous pensons que l'attaque par un ion hydrure au niveau du carbone 3, nettement positif, est plausible mais il n'est pas impossible que la transformation du dichlorocyclopropane en monochloré ait lieu; elle expliquerait l'obtention du phényl-5 homoisochromène **25** en quantité prépondérante. La transformation de **24** (R = C_6H_5)à halogène peu mobile, en **25**, est peu vraisemblable.

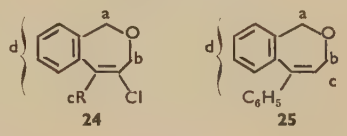
Étude RMN des homoisochromènes obtenus.

Dans les homoisochromènes substitués en -3, les deux protons portés par le carbone 1 forment un système AB.

Par contre dans les composés **24** et **25** qui ne présentent plus de carbone asymétrique en position 3, ces mêmes protons sont magnétiquement équivalents : l'anneau hétérocyclique dans ces composés est donc souple par oscillation de la liaison $C_\alpha C_1$ de part et d'autre du plan du noyau aromatique.

Les spectres des homoisochromènes **24** et **25** sont reportés dans le tableau VII ($CDCl_3$).

TABLEAU VII

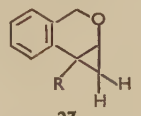


Composé	H_a	H_b	H_c	H_d	Couplage
24 R = H	4,55 s	4,45 s	6,68 s	7,20 m	J_{3-5} = 1,5
24 R = CH_3	4,45 s	4,06 s	2,28 s	7,30 m	
24 R = C_6H_5	4,65 s	4,30 s	7,30 m	7,30 m	
25	4,50 s	4,00 s	6,30 t	7,30 m	J_{3-4} = 6

s : singulet; d : doublet; t : triplet; m : multiplet.

b) *Réduction des dichlorocyclopropa[c]isobenzopyrannes par le sodium dans le méthanol.*

Dans les deux cas étudiés (**7** R = CH_3, C_6H_5), la réduction par le sodium dans le méthanol aqueux selon le procédé de Bertrand (24) a été totale sans agrandissement de cycle. Nous observons à côté des cyclopropa[*c*]isobenzopyrannes **27** la formation de produits d'ouverture qu'il ne nous a pas été possible d'isoler.



27

R = CH_3, Rdt = 75 %
R = C_6H_5, Rdt = 50 %

Ces dérivés cyclopropaniques sont particulièrement stables. Distillé à pression atmosphérique, au bain métallique à 250°, le méthyl-4 cyclopropa[*c*]isobenzopyranne reste inaltéré en grande partie.

Le phényl-4 cyclopropa[*c*]isobenzopyranne se résinifie davantage. Dans aucun cas, nous n'avons pu obtenir un réarrangement thermique en homoisochromène. Ce phénomène a été observé aussi dans les séries du cyclopropa[*b*]2-H benzopyranne (11) et du cyclopropa[*c*]4-H benzopyranne (8).

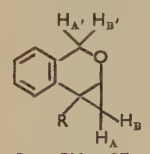
La structure des cyclopropa[*c*]isobenzopyrannes est confirmée par spectrographie RMN.

Les deux protons portés par le carbone-1 ne sont pas magnétiquement équivalents tout comme dans les dérivés dichlorés correspondants; la structure des cyclopropa[*c*]isobenzopyrannes est vraisemblablement rigide : nous pouvons admettre une conformation privilégiée identique à celle des dérivés dichlorés.

Les protons cyclopropaniques donnent avec l'hydrogène en C_3 un spectre ABX très caractéristique.

Nous donnons dans le tableau VIII les déplacements chimiques des différents protons ($CDCl_3$; référence interne : tétraméthylsilane).

TABLEAU VIII



R = CH_3, **27a**
R = C_6H_5, **27b**

Composé	$H_{A'}$	$H_{B'}$	H_A	H_B	H_X
27*a*	4,32	4,58	1,10	0,80	3,80
27*b*	4,53	4,83	1,50	1,70	4,05

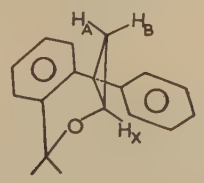
Remarque. On observe un déblindage pour tous les protons lorsqu'on passe du dérivé cyclopropanique méthylé au dérivé phénylé. Le proton en -3 est également plus déblindé lorsqu'on passe du dérivé cyclopropanique au dichlorocyclopropanique (tableau IV).

Les constantes de couplage sont consignées dans le tableau IX.

TABLEAU IX

Formule	$J_{A'B'}$	J_{AB}	J_{AX}	J_{BX}
27*a*	14	6	3	6
27*b*	14	6	3,5	6

Selon les considérations de Karplus et Gutowsky (25, 26) et les résultats de Hutton et Schaeffer (27), le couplage *trans* dans un cyclopropane est bien inférieur au couplage *cis* (3,7 contre 8 Hertz); nous avons ainsi appelé H_A le proton en position *trans* par rapport à H_X.



H_A est plus déblindé que H_B dans **27*a***. C'est l'inverse dans **27*b***. Or, dans ce cas, les deux protons H_A et H_B occupent une position symétrique par rapport aux deux cycles aromatiques; ils sont influencés de la même façon; la différence des déplacements chimiques peut être due au fait que H_A est à proximité d'un doublet non partagé de l'oxygène.

Conclusion.

La déshydratation des isochromanols-4 conduit avec de bons rendements aux isochromènes. Les dérivés dichlorocyclopropaniques obtenus par action du dichlorocarbène sur ces derniers sont des composés thermiquement instables aisément réarrangés en $\Delta_{4,5}$-homoisochromènes, sous l'action des ions alcoxy ou hydrure. La présence d'un substituant en position 5 tend toutefois à stabiliser le dérivé dichlorocyclopropanique.

Les dérivés cyclopropaniques sont particulièrement stables par contre, et résistent aux conditions d'isomérisation thermique.

Partie expérimentale.

1. *Préparation des isochromanols* **4**.

a) *Isochromanol-4* **4** (R = H).

On utilise l'aluminohydrure de lithium à raison de 0,37 mole pour une mole d'isochromanone-4.

Après l'addition de l'isochromanone-4 à température ordinaire, on met à reflux 6 h puis on hydrolyse avec le minimum d'eau. Après filtration de l'alumine et séchage sur sulfate de sodium de la phase éthérée, on obtient 6,5 g d'*isochromanol-4*.

Rdt = 75 %; F = 68°.

Analyse $C_9H_{10}O_2$: Calc. % : C 72,00 H 6,66
Tr. : 71,71 6,72.

b) *Phényl-3 isochromanol-4* **4** (R = C_6H_5).

A partir de 3 g (0,013 mole) de phényl-3 isochromanone-4, on obtient 1,8 g de phényl-3 isochromanol-4.

Rdt = 60 %; F = 110°.

Analyse $C_{15}H_{14}O_2$: Calc. % : C 79,64 H 6,19
Tr. : 79,10 6,30.

2. *Isochromanols* **5**.

a) *Méthyl-4 isochromanol-4* **5** (R = CH_3).

Le magnésien du bromure de méthyle est utilisé à raison de 1,25 mole pour 1 mole de cétone.

A partir de 14 g (0,094 mole) d'isochromanone-4, on obtient après distillation 11 g de *méthyl-4 isochromanol-4*.

Rdt = 70 %; F = 50°; $Eb_{0,1}$ = 103-104°; n_D^{25} = 1,5545.

Analyse $C_{10}H_{12}O_2$: Calc. % : C 73,17 H 7,32
Tr. : 73,86 7,40.

b) *Phényl-4 isochromanol-4* **5** (R = C_6H_5).

A partir de 30 g (0,2 mole) d'isochromanone-4, on obtient 30 g de *phényl-4 isochromanol-4*.

Rdt = 65 %; F = 104-105° (éther de pétrole).

Le phényl-4 isochromanol-4 peut être séparé de l'isochromanone-4 qui n'a pas réagi et du biphényle contenu dans le magnésien, par cristallisation fractionnée dans l'éther de pétrole : le biphényle n'est pas soluble à chaud dans l'éther de pétrole.

Les spectres RMN des différents isochromanols ont été décrits dans la partie théorique.

3. *Préparation des isochromènes* **6**.

a) *Isobenzopyranne.*

On distille 8 g d'isochromanol-4 en présence de 1 g de sulfate acide de potassium sur courte colonne vigreux sous atmosphère d'azote (Eb_{90} = 110°). Le distillat est décanté, la phase organique mise en solution éthérée puis séchée sur sulfate de magnésium. Après distillation, on obtient 6 g d'*isobenzopyranne*.

Rdt=85 %; Eb_8=78-80°; n_D^{25}=1,5820; Litt. (1) : Eb_{115}=140°.

Analyse C_9H_8O : Calc. % : C 81,81 H 6,06
Tr. : 81,56 6,27.

Spectre IR:
1 620 $\nu_{C=C}$ conjuguée.

b) Méthyl-4 phényl-3 et phényl-4 isobenzopyrannes.

10 g de méthyl-4 isochromanol-4 et 1,45 g d'acide *p*-toluène sulfonique dans 100 cm³ de benzène anhydre sont laissés à 80° pendant 1 h 1/2. Après refroidissement, la phase benzénique est décantée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après départ du solvant, on distille sur carbonate de sodium pour éviter une polymérisation et on recueille 7,5 g de *méthyl-4 isobenzopyranne.*
Rdt = 80 %; $Eb_{0,1}$ = 62-63°; n_D^{25} = 1,5770.

Analyse $C_{10}H_{10}O$: Calc. % : C 82,18 H 6,84
Tr. : 82,75 6,98.

Les phényl-3 et phényl-4 isobenzopyrannes ont été obtenus selon le même procédé. Nous donnons ci-dessous leurs constantes physiques.
Phényl-3 isobenzopyranne $C_{15}H_{12}O$.
$Eb_{0,5}$ = 135-140°; n_D^{25} = 1,6290.
Phényl-4 isobenzopyranne $C_{15}H_{12}O$.
$Eb_{0,1}$ = 130-132°; n_D^{25} = 1,6330.

4. *Addition du dichlorocarbène sur les isobenzopyrannes.*

Le dichlorocarbène est préparé par action du méthylate de sodium sur le trichloroacétate d'éthyle et fixé sur les isobenzopyrannes selon le procédé de Parham et Huestis (10). Nous opérons en milieu isooctane à une température de + 5 °C. L'hydrolyse est faite avec de la glace et HCl 2 N jusqu'à pH 7 et l'extraction des produits organiques à l'éther.

a) A partir de 11,3 g (0,085 mole) d'isobenzopyranne, nous obtenons — 5 g de *dichloro-1,1 cyclopropa[c]isobenzopyranne* **10**.
Rdt = 30 %; F = 50-51° (éther de pétrole).

Analyse $C_{10}H_8OCl_2$: Calc. % : C 55,81 H 3,72 Cl 33,02
Tr. : 56,03 4,16 33,25.

— 2,5 g de *méthoxy-3 chloro-4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène* **11**.
Rdt = 15 %; F = 95° (éther de pétrole).

Analyse $C_{11}H_{11}ClO_2$: Calc. % : C 62,41 H 5,67 Cl 16,86
Tr. : 63,02 5,63 16,35.

— 3 g d'*oxyde de 3,3'-(chloro-4)* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromènyle* **12**.
Rdt = 10 %; F = 232° (alcool-eau).

Analyse $C_{20}H_{16}O_3Cl_2$: Calc. % : C 64,00 H 4,27 Cl 18,88
Tr. : 64,36 4,42 19,34.

Ces trois composés sont séparés par cristallisation fractionnée. **12** est insoluble dans l'éther et peut ainsi être séparé du mélange de **10** et **11**.

b) A partir de 12 g (0,082 mole) de méthyl-4 isobenzopyranne, nous obtenons 14,5 g de *méthyl-4 dichloro-1,1 cyclopropa[c]isobenzopyranne.*
Rdt = 80 %; F = 68° (éther de pétrole).

Analyse $C_{11}H_{10}Cl_2O$: Calc. % : C 57,63 H 4,37 Cl 31,04
Tr. : 57,92 4,42 31,10.

c) A partir de 19 g (0,091 mole) de phényl-4 isobenzopyranne, nous obtenons 18 g de *phényl-4 dichloro-1,1 cyclopropa[c]isobenzopyranne.*
Rdt = 70 %; F = 130° (éther de pétrole).

Analyse $C_{16}H_{12}Cl_2O$: Calc. % : C 65,97 H 4,12 Cl 24,39
Tr. : 66,03 4,20 24,69.

5. *Thermolyse des dichlorocyclopropa[c]isobenzopyrannes.*

a) Par chauffage du dichlorocyclopropa[*c*]isobenzopyranne sous 0,1 mmHg, on obtient le *dichloro-3,4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène* $C_{10}H_8Cl_2O$.
$Eb_{0,1}$ = 120-125°; n_D^{25} = 1,5602.

b) Par chauffage du phényl-4 dichlorocyclopropa[*c*]isobenzopyranne sous 0,1 mmHg, on obtient l'*o-propényl (dichloro-2',3' phényl-1') benzaldéhyde* $C_{16}H_7Cl_2O$.
F = 90° (éther de pétrole), dinitrophényl hydrazone F = 101° (alcool).

6. *Obtention de l'éthoxy-3 chloro-4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène* **22**.

Par recristallisation de dichloro-1,1 cyclopropa[*c*]isobenzopyranne dans un mélange alcool-eau (3/1), on obtient l'*éthoxy-3 chloro-4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène.*
F = 54° (alcool-eau).

Analyse $C_{12}H_{13}ClO_2$: Calc. % : C 64,14 H 5,79 Cl 15,81
Tr. : 63,90 5,81 16,03.

Dinitrophénylhydrazone, F = 220° (alcool).

Analyse $C_{16}H_{13}ClN_4O_5$:
Calc. % : C 50,99 H 3,45 N 14,89 Cl 9,42
Tr. : 51,05 3,40 15,05 9,36.

7. *Réduction des dichlorocyclopropa[c]isobenzopyrannes.*

a) Réduction au moyen de l'aluminohydrure de lithium.
On additionne, sous agitation en 30 mn une solution de 2 g de dichlorocyclopropa[*c*]isobenzopyranne dans 15 cm³ d'éther anhydre à une suspension de 0,38 g d'aluminohydrure de lithium dans 30 cm³ d'éther. L'addition terminée, on porte à reflux pendant 12 h, laisse refroidir et hydrolyse avec le minimum d'eau. On obtient, après séchage de la phase organique et départ du solvant 0,5 g de *chloro-4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène* $C_{10}H_9ClO$.
Rdt = 30 %; F = 76-78° (éther de pétrole).
Traités dans les mêmes conditions, les phényl-4 et méthyl-4 isobenzopyrannes restent inchangés.
En opérant à reflux du tétrahydrofuranne durant 60 h, nous obtenons à partir de 7,3 g (0,025 mole) de phényl-4 dichlorocyclopropa[*c*]isobenzopyranne 1,2 g de *phényl-5* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène.*
Rdt = 20 %; $Eb_{0,1}$ = 138-140°; n_D^{25} = 1,6215.

Analyse $C_{16}H_{14}O$: Calc. % : C 86,48 H 6,31
Tr. : 86,43 6,50.

En tête de distillation, nous obtenons un mélange difficile à séparer de chloro-4 phényl-5 $\Delta_{4,5}$-homoisochromène et de phényl-5 $\Delta_{4,5}$-homoisochromène.
Traités par $AlLiH_4$ à reflux du tétrahydrofuranne pendant 60 h, 5,5 g (0,024 mole) de méthyl-4 dichlorocyclopropa[*c*]isobensopyranne permettent d'obtenir après deux distillations suivantes : en tête, 1 g de *méthyl-5 [chloro-4* $\Delta_{4,5}$*-homoisochromène* $C_{11}H_{11}ClO$.
Eb_1 = 108-110°; n_D^{25} = 1,5750.

Analyse: Calc. % : C 67,86 H 5,65 Cl 18,25
Tr. : 67,05 5,80 18,45.

b) Réduction par le sodium dans le méthanol.
Nous avons utilisé le procédé de Bertrand (24). Dans un ballon de 500 cm³ placé dans un bain d'eau glacée, on introduit 0,025 mole de dérivé gem dichloré en solution dans 100 cm³ d'éther; 10 g de sodium coupés en petits morceaux sont additionnés lentement, tandis qu'on verse goutte à goutte, sous bonne agitation 45 cm³ de méthanol à 2,5 % d'eau. Puis on ajoute 20 cm³ d'eau et, à nouveau, dans les mêmes conditions que précédemment, 3 g de sodium et 25 cm³ de méthanol aqueux.
Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on introduit avec précaution 100 cm³ d'eau glacée. On extrait à l'éther et après traitement habituel, on obtient :
— à partir de 7,3 g (0,025 mole) de phényl-4 dichlorocyclopropa [*c*]isobenzopyranne 2,5 g de *phényl-4 cyclopropa[c]isobenzopyranne.*
Rdt = 50 %; F = 65°.

Analyse $C_{16}H_{14}O$: Calc. % : C 86,48 H 6,31
Tr. : 85,81 6,41;

— à partir de 6 g (0,026 mole) de méthyl-4 dichlorocyclopropa [*c*]isobenzopyranne, nous obtenons 3 g de *méthyl-4 cyclopropa[c] isobenzopyranne.*
Rdt = 75 %; Eb_6 = 97-98°; n_D^{25} = 1,5460.

Analyse $C_{11}H_{12}O$: Calc. % : C 82,50 H 7,50
Tr. : 83,20 7,60.

Bibliographie.

(1) J. N. Chatterjea, *Ber.*, 1958, **91**, 2636.
(2) H. C. Kristinsson, R. A. Mateer et G. W. Griffin, *Chem. Commun*, 1966, **13**, 415.
(3) J. N. Chatterjea, B. K. Banerjee et H. C. Jha, *J. indian chem. Soc.*, 1965, p. 3279.

(4) J. Colonge et A. Guyot, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 325.
(5) G. Fontaine et F. Baranton, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 4203.
(6) D. Seyferth, J. M. Burlitch, *J. Organometallic Chem.*, 1965, **4**, 127.
(7) L. et E. Closs, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **825**, 723.
(8) C. Marcaillou, G. Fontaine et P. Maitte, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267**, 846.
(9) R. Barlet et Y. Vo Quang, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3729.
(10) W. E. Parham et L. D. Huestis, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 813.
(11) B. Graffe, M. C. Sacquet, G. Fontaine et P. Maitte, *C.R. Acad. Sci.*, 1969, **269**, 992.
(12) A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.*, 1949, **45**, 179.
(13) J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, *High resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 1re edition, Pergamon Press Ed., New York, 1965, **2**, 692.
(14) W. E. Parham, C. G. Fritz, R. W. Soeder et R. M. Dodson, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 577.
(15) W. E. Parham et E. E. Scheizer, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1733.
(16) R. C. Cookson et S. R. Wallis, *J. chem. Soc.*, 1966 (B), p. 1245.
(17) F. Mutterer, J. M. Morgen, J. M. Biedermann, J. P. Fleury et F. Weiss, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 4478., id., *Tetrahedron*, 1970, **26**, 477.
(18) M. L. Martin et G. Martin, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 2117.
(19) *Electronic absorption spectroscopy*, A. E. Gillam, E. S. Stern, Interscience Publishers, Londres, 1960, p. 141.
(20) G. O. Pierson et O. A. Runquist, *J. org. Chem.*, 1968, **33**, 2572.
(21) Vu Moc Thuy, *Bull. Soc. chim.*, 1970, sous presse.
(22) H. Hart et C. R. Wagner, *Proceedings*, 1958, p. 284.
(23) H. Friebolin, R. Mecke, S. Kabuβ et A. Luttringhaus *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 1929; — S. Kabuβ, H. Friebolin, et H. Schmid, *id.*, 1965, p. 469; — S. Kabuβ, A. Luttringhaus, H. Friebolin, H. G. Schmid et R. Mecke, *id.*, 1966, p. 179.
(24) M. Bertrand et R. Maurin, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2783.
(25) M. Karplus, *J. chem. Phys.*, 1959, **30**, 11 et *J. Phys. chem.*, 1960, **64**, 1793.
(26) H. S. Gutowsky, M. Karplus et D. M. Grant, *J. chem. Phys.*, 1959, **31**, 1278.
(27) H. M. Hutton et T. Shaeffer, *Canad. J. Chem.*, 1962, **40**, 875.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2e trimestre 1971.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur MAITTE.

Je tiens à lui exprimer mes vifs remerciements pour l'aide et les précieux conseils qu'il m'a apportés tout au long de ce travail.

Je suis très reconnaissante à Monsieur le Professeur H. NORMANT, Membre de l'Institut, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je suis heureuse de remercier ici, mon Oncle, qui m'a donné le goût de la recherche par son enseignement et son exemple.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur J. E. DUBOIS qui a accepté de juger ce travail et m'a formé à la recherche.

Je remercie Monsieur CHODKIEWICZ, Directeur de Recherches au C.N.R.S. qui a suivi régulièrement le développement de ce travail.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 17 Mars 1970

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

M. ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 17 Mars 1970

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

M. ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE.